

O Interesse Superior da Criança: Rastreamentos Genéticos. Rastreamento Nacional Precoce do Recém-Nascido: Uma Questão de Benefício

The Superior Interest of the Children: Portuguese newborn genetic screening A Question of Benefice

Heloísa G. Santos

Comissão Bioética da Sociedade Portuguesa de Pediatria; Comissão Bioética da Sociedade Portuguesa de Genética Humana;
Conselho Nacional de Ética e Deontologia Médica da Ordem dos Médicos.

Acta Pediatr Port 2016;47:346-55

Resumo

Em Portugal, após o rastreio isolado da fenilcetonúria e do hipotiroidismo congénito, iniciou-se, há mais duma década (2004), o rastreio alargado neonatal de 24 doenças metabólicas genéticas e do hipotiroidismo congénito. Esta escolha, pouco criteriosa, de tão elevado número de raríssimas e mal conhecidas patologias, muitas sem terapêutica conhecida ou sem qualquer vantagem de uma terapêutica precoce, não é acompanhada por nenhum dos países que lideram a prevenção pediátrica europeia. Durante esta década, as atividades desenvolvidas nunca foram clinicamente avaliadas ou monitorizadas e não conhecemos a utilidade e a validade clínica da quase totalidade das patologias rastreadas, condição indispensável, em saúde pública, para a realização deste tipo de programas.

Em nome do interesse superior da criança pretende-se no presente trabalho analisar, com objetividade, os aspetos mais relevantes da metodologia utilizada nestes testes genéticos pré-sintomáticos e é proposta a aceitação e aderência a recomendações europeia, americana e portuguesas e também à legislação sobre esta matéria. Em especial, sugere-se que se analisem rapidamente e de forma independente os benefícios mas também as desvantagens do que já foi feito e do que está a ser feito e que seja criada uma nova estratégia com a colaboração europeia já proposta desde 2013 pela European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD).

Palavras-chave: Rastreamentos genéticos, programa nacional diagnóstico precoce no Recém-Nascido, testes genéticos, consentimento informado, interesse superior da criança.

Palavras-chave: Consentimento Informado; Diagnóstico Precoce; Doenças Raras; Rastreio Neonatal; Recém-Nascido; Testes Genéticos

Abstract

Newborn Genetic Screening in Portugal, initially for isolated phenylketonuria and congenital hypothyroidism, was extended in 2004 to 24 inherited metabolic diseases as well as congenital hypothyroidism. The decision to screen for so many rare and little-known diseases, many of them with no known treatment and therefore no advantage in obtaining an early diagnosis, was based on scant evidence and has not been followed by any of the countries at the forefront of paediatric prevention in Europe. During that period of over 10 years, the results of the screening programme have never been clinically assessed or monitored, and the usefulness and clinical validity of screening for virtually all these diseases – essential to the implementation of such public health programmes – are unknown.

The present work aims, in the superior interest of the child, to perform an objective analysis of the main features of the methodology used in this presymptomatic genetic

testing and proposes acceptance of and adherence to the European, American and Portuguese guidelines, as well as relevant legislation. In particular, it suggests a rapid and independent analysis of the benefits and disadvantages of the screening programme to date, and the development of a new strategy based on European collaboration, as first put forward by the European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD) in 2013.

Keywords: Early Diagnosis; Genetic Testing; Infant, Newborn; Informed Consent; Neonatal Screening; Rare Diseases

Introdução

“All screening programs do harm; some do good as well and, of these, some do more good than harm at reasonable cost.” Sir Muir Gray, Director do National Screening Committee, UK.¹

Em atividades de biomedicina, de acordo com as principais normas ético-legais do nosso País, incluindo a ratificada Convenção de Oviedo,² os interesses e bem-estar do ser humano devem prevalecer sobre o interesse isolado da sociedade ou da ciência. E o direito à autonomia, e à consequente liberdade de decisão em saúde, deverá ser sempre respeitado.^{2,3} A obtenção dum prévio consentimento informado (CI) pretende traduzir o respeito pelo cumprimento integral deste direito.²⁻⁵

A criança, pela sua fragilidade, e, de acordo com os artigos 2º e 3º da Convenção sobre os Direitos das Crianças,⁶ que ratificámos há 25 anos, deverá receber proteção especial e os seus direitos e interesses deverão ser, sempre, considerados em primeiro lugar, inclusive quando confrontados com os direitos dos adultos envolvidos na mesma decisão. Este compreensível privilégio é designado por “interesse superior da criança”. Porém, esta designação pode ser utilizada com leviandade, para justificar um aligeirar de atuações na criança de duvidosa ou nula vantagem. E, com frequência, a criança, sendo alvo de um tratamento ético aparentemente superlativo, na comparação com o que é oferecido aos adultos em idênticas circunstâncias, nem sequer é tratada com relativa equidade.

A ausência de maturidade física e mental dos menores, que condiciona a capacidade de autonomia, impede uma decisão independente e daí, até à maioridade, os seus interesses serem avaliados e defendidos por representantes legais, habitualmente os pais. Contudo, ao contrário do que sucede com as pessoas com deficiência, esta transferência do poder de decisão é transitória e, inclusive, a própria criança à medida que se vai tornando mais amadurecida deverá passar a ser informada e consultada nas decisões.²⁻⁵ Também os exames diagnósticos ou de investigação, realizados enquanto não autónoma, deverão respeitar os seus direitos e interesses enquanto criança e não poderão prejudicar futuras opções quando adulta.

Há, infelizmente, em Portugal um elevado número de técnicos de saúde, incluindo especialistas não médicos de várias áreas, que, erradamente, consideram testes genéticos apenas os testes moleculares ou genómicos. Contudo, e é consensual, todos os testes que permitem identificar características genéticas, fisiológicas ou patológicas, nos indivíduos estudados são testes genéticos.^{3,4} Nesta definição estão englobados os testes bioquímicos e os restantes exames analíticos utilizados nos rastreios neonatais.^{3,4,7}

Salvo na pesquisa do hipotiroidismo congénito, os testes de rastreio ao recém-nascido (RN) são testes genéticos pré-sintomáticos^{3,4} em crianças aparentemente saudáveis, só permitidos para deteção de situações monogé-

nicas que se manifestem na infância.

E só deverão ser realizados se existir, em cada situação rastreada, de acordo com legislação nacional e internacional, uma confirmada validade e utilidade clínica e evidente benefício para a criança e, ainda, se forem expressamente autorizados pelos pais ou outro representante legal através de formal consentimento informado.³ Além de exigido pela nossa legislação,^{3,4,7} este procedimento é proposto nos regulamentos normativos das principais sociedades científicas, incluindo recomendações das Sociedades Europeia (ESHG)⁸ e Americana de Genética Humana (ASHG).⁹ Em 2015, a ASHG elaborou novas *guidelines* nesta matéria num documento intitulado “*Ethical, legal and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents*”, onde salientou os riscos crescentes dos testes genéticos em menores e a necessidade de cuidados redobrados.⁹ Em relação aos rastreios do RN, ambos os documentos acentuam que estes deverão ser limitados aos realmente vantajosos para as crianças, que toda a informação aos pais deverá ser-lhes transmitida durante o período pré-natal e que o indispensável consentimento deverá ser livre e expresso por escrito. Também associações de pais e técnicos, duma forma crescente, têm-se oposto ao chamado rastreio alargado compulsivo e ao seguimento posterior das situações detetadas. Foi o que se passou no estado de Nova Iorque onde os pais sugeriram que alguns rastreios do RN teriam sido incentivados pelo interesse científico de companhias e lóbis que ignoraram a vulnerabilidade das crianças e decidiram interromper o rastreio e posterior monitorização por não verificarem grandes vantagens e acharem que desencadeavam perturbações psicológicas pelo *stress* emocional causado às famílias.¹⁰

Os médicos e restantes intervenientes na saúde, em especial os pediatras, devem pugnar pela defesa dos direitos e bem-estar das crianças e, com este objetivo, deverão avaliar criteriosamente, também do ponto de vista ético, todas as atuações médicas, inclusive as relacionadas com a realização de testes genéticos, diagnósticos ou preditivos. É, assim que, com o objetivo de melhorar a beneficência e diminuir a maleficência dos rastreios bioquímicos neonatais, irei analisar neste artigo, com objetividade, as características da realização dos rastreios genéticos alargados do recém-nascido no nosso País, compará-los com os de outros países e verificar se está a ser cumprida a nossa legislação e as recomendações internacionais. Como é referido por W. Gray¹ estas intervenções não são inofensivas e é do equilíbrio entre diferentes parâmetros que irão depender as vantagens e desvantagens relativas. Ou seja, o benefício.

Rastreo clássico

Em 1975, antes do início do Rastreo Nacional de Diagnóstico Precoce no Recém-Nascido, foi publicado, na Revista Portuguesa de Pediatria, um artigo, do qual fui co-autora, intitulado “Algumas considerações sobre a fenilcetonúria”.¹¹ Nesta publicação foram descritos dois irmãos com fenilcetonúria. Foi referido que, após o diagnóstico sintomático e tardio de fenilcetonúria na irmã de 15 meses, com tremor e grave défice do desenvolvimento psicomotor, e, por se tratar de situação autossómica recessiva, foi avaliado o irmão, com apenas algumas semanas de vida e aparentemente saudável, tendo sido confirmada a mesma patologia. O início em ambos numa dieta pobre em fenilalanina foi determinante e, aos 10 meses de idade, o menino mantinha um normal desenvolvimento psicomotor. No resumo, e passo a citar, “são feitas algumas considerações sobre a necessidade de um diagnóstico precoce, única garantia de um desenvolvimento físico e motor favorável”.

Assim, foi com enorme entusiasmo que, eu e restantes pediatras, vimos surgir em Portugal, em 1979, o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce tendo como objetivo a realização do rastreo universal e gratuito da fenilcetonúria no RN. A partir de 1980, este rastreo foi acompanhado pelo rastreo do hipotiroidismo congénito.¹²

Bem aceite pela população, abrangendo praticamente todas as crianças, e graças aos esforços levados a cabo por R. Vaz Osório e restante equipa do Instituto de Genética Médica (IGM), e, ainda, pediatras e outros profissionais de saúde de diferentes hospitais e centros de saúde, esta medida foi um êxito. Foi também desenvolvido o apoio médico e social às crianças com fenilcetonúria e seus familiares.¹²

Nesta fase - que teve a duração de 25 anos e a completa adesão das estruturas de saúde e da população - apenas se rastrearam as duas anteriormente referidas patologias cuja história natural se modifica totalmente quando são identificadas e tratadas desde o período de RN. A precocidade na instituição da terapêutica fez desaparecer o atraso mental habitual em casos de fenilcetonúria clássica e as irreversíveis sequelas do hipotiroidismo congénito.¹² Por rotina, o sangue do calcanhar do RN, recolhido, no hospital ou na maternidade, em cartões (teste de Guthrie), era enviado para o IGM e, apenas quando se identificavam alterações ou era necessária uma repetição, a família recebia uma comunicação telefónica do Instituto a transmitir-lhe os achados e solicitando a disponibilidade para mais estudos. Posteriormente, por motivos técnicos e menor tempo de estadia das mães nas maternidades, o sangue passou a ser principalmente recolhido nos centros de saúde e todos os resultados passaram a estar disponíveis para os pais na Internet.¹²

Este rastreo inicial cumpria criteriosamente os princípios universais para a realização de rastreios nas populações, definidos em 1968, para a Organização Mundial de Saúde (OMS), por Wilson e Jungner¹³ e, ainda hoje, totalmente aceites, inclusive pela European Union Network of Experts on Newborn Screening (EUNENBS).^{8,14}

O citado documento normativo de Wilson,¹³ estabelece os critérios indispensáveis à implementação e manutenção de rastreios, numa dupla perspetiva de saúde pública e de boa prática médica. E define os princípios fundamentais que deverão ser respeitados na sua realização. É nele recomendado que, devido aos reconhecidos efeitos negativos da identificação de patologias em pessoas saudáveis, e, ainda, aos elevados custos financeiros, os rastreios de população só deverão ser realizados quando as vantagens obtidas ultrapassarem largamente as desvantagens. Para serem vantajosos, todos os rastreios deverão cumprir obrigatoriamente alguns requisitos, nomeadamente: as patologias a rastrear serem frequentes e consideradas importante problema de saúde pública para a população-alvo, existir um completo conhecimento sobre a história natural das situações que se pretendem rastrear (desde o diagnóstico latente até às restantes manifestações clínicas da doença), haver terapêutica conhecida, acessível, bem aceite pelos pacientes e à disposição de todos os casos identificados, haver adequada capacidade para posterior confirmação diagnóstica.¹³

Nos anos 80, por ser defendida a obrigatoriedade do cumprimento destas normas, surgiu em Portugal alguma contestação respeitante ao elevado custo do rastreo e muito baixa prevalência da fenilcetonúria na população rastreada. Contudo, a demonstração de haver uma indiscutível vantagem terapêutica em ambas as situações rastreadas, foi determinante para a aceitação por entidades oficiais e pediatras.¹² Como veremos, em relação à eficácia clínica e vantagem terapêutica de todos os componentes do rastreo alargado, a situação hoje é bem diferente.¹⁴⁻¹⁹

Durante o período em que apenas se rastrearam a fenilcetonúria e o hipotiroidismo congénito, porque a identificação precoce nas crianças afetadas é determinante para o completo êxito terapêutico, foi considerado que, tal como na vacinação, deveria prevalecer o superior interesse da criança *versus* outros interesses, nomeadamente dos pais, e foi considerado dispensável um consentimento formal. Os pais recebiam uma informação escrita sobre os objetivos e benefícios no momento da extração de sangue. E, sem ser propriamente obrigatório (nunca houve sanções para os pais incumpridores), o programa de rastreo neonatal passou a fazer parte da estratégia oficial de prevenção em pediatria e é totalmente participado pelo Serviço Nacional de Saúde.¹²

As amostras biológicas de cada RN, resultantes dos rastreios, estão conservadas num biobanco e, para além de apoio a estudos relacionados com o próprio rastreio, têm sido utilizadas noutros estudos científicos, em princípio, de saúde pública. Este último procedimento está em oposição às recomendações nacionais e internacionais que defendem maior controle do uso destas amostras de menores e, por isso, exigem que haja sempre, para esta utilização específica, prévio consentimento dos pais por escrito, obtido em separado.^{8,9} Contudo, até hoje, a autorização solicitada aos representantes da criança é colocada num pequeno “papelinho” retangular, que lhes é entregue no momento da colheita e onde também os esclarecem de que em Portugal este uso é lícito e está referido no artigo 19 da Lei 12/2005 (cujo texto, vago, nem se encontra transcrito para o tal papel). Ou seja, informam os pais de que legalmente os detentores do biobanco nem sequer precisam desta permissão para utilizar as amostras! Esta conduta não está de acordo nem com as citadas recomendações europeias e americanas nem com a nossa legislação.⁴ Por orientação da Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPD), este material deverá ser destruído ao fim de 15 anos.

Rastreamento Alargado

Em 2004, após terem sido adquiridos pelo IGM dois espectrofotómetros de massa em tandem que podem identificar, de forma automática e em simultâneo, diferentes alterações bioquímicas na mesma amostra de sangue, foram introduzidas no Programa Nacional de Diagnóstico Precoce 22 novas patologias metabólicas de causa genética.^{12,16} São rastreadas múltiplas alterações dos aminoácidos, doenças do ciclo da ureia, acidúrias orgânicas e défices de b-oxidação mitocondrial (Tabela 1).^{15,17} O alargamento foi justificado com o argumento de que não aumentaria os custos e traria indiscutíveis benefícios para a criança e família.¹² Nesta afirmação não foram considerados nem o aumento dos gastos com as repetições e confirmações dum número tão elevado de patologias, nem o custo do mais elevado número de exames complementares, das consultas, internamentos, custos da terapêutica e deslocações das famílias. Também não foi avaliada a validade e utilidade clínica do rastreio precoce de patologias genéticas e metabólicas extremamente raras cuja história natural e terapêutica não são, ainda hoje, bem conhecidas.

Em 2014, 10 anos após o início deste alargamento, sem uma adequada análise dos resultados clínicos obtidos e a elaboração de modificações e melhorias, como é proposto pela European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD)¹⁶ foi iniciado em Portugal, em 2013, o rastreio mais exigente da fibrose quística,

considerado como um estudo piloto,¹⁷ mas que se tem mantido até hoje.

Ou seja, passámos a rastrear 26 situações - 24 metabólicas, o hipotiroidismo congénito e a fibrose quística. Nesta prática apenas somos acompanhados por muito poucos países europeus e nenhum na vanguarda, em cuidados de saúde, nas crianças (Tabela 1). Refiro-me à Hungria (25), à Espanha (27), à Áustria (29) e à Islândia (26).¹⁹

Algumas das doenças rastreadas, são, confirmadamente, de extrema raridade (tirosinemia tipo II/III, apenas um caso português em 10 anos)¹⁷ e sem terapêutica eficaz¹⁵⁻²¹ e algumas estão mal definidas como entidades patológicas.¹⁹ O número de repetições e falsos positivos é também bastante elevado,^{15,16} incluindo os do novo rastreio para a fibrose quística.¹⁷

No rastreio da fibrose quística realizado em 2014,¹⁷ foram identificados 680 RN com primeiro rastreio positivo (IRT), destes foram selecionados 272 casos com rastreio duplamente positivo (+ PAP) e, após a prova do suor e o estudo molecular, apenas foram identificadas 10 crianças com fibrose quística. Ou seja, 680 famílias foram contactadas, 272 crianças foram sujeitas a mais testes laboratoriais, a prova do suor realizada apenas no fim do percurso, e a existência desta patologia só se comprovou em 10 crianças. Os aspetos psicológicos negativos da baixa fiabilidade, com elevada incidência de falsos positivos estão descritos em várias publicações internacionais.²²

A autorização para a realização do alargamento dos rastreios foi obtida em 2010, através do Despacho do Ministério da Saúde, nº 752/2010.⁷ Neste Despacho, que cita os critérios de Wilson, é salientado que o rastreio “tem por objetivo diagnosticar, nas primeiras semanas de vida, doenças que uma vez identificadas permitam o tratamento precoce que evite a ocorrência de atraso mental, doença grave irreversível ou a morte da criança”. É ainda referido que “Os programas de rastreio neonatal são integrados incluindo quer uma componente clínica quer uma componente laboratorial”.

A componente clínica nunca é referida nos relatórios ou noutros documentos da respetiva comissão onde apenas se encontram pormenores relacionados com a realização dos testes e a componente epidemiológica e laboratorial. Alguns trabalhos, publicados em revistas internacionais, embora fornecendo alguns dados epidemiológicos como, por exemplo, a associação de elevado número de casos de deficiência da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média à etnia cigana, são também quase sempre omissos no respeitante à evolução clínica e terapêutica dos casos identificados.¹⁷⁻²⁰

Por outro lado, a falta de diagnóstico preciso ou inexis-

AA - aminoacidopatias; AO - acidúrias orgânicas; DOAG - doenças de beta-oxidação de ácidos gordos; Endo - doenças endócrinas; Hemo - doenças hematológicas; M - miscelânea
 * arg - arginemia; asa - acidúria arginino-succínica; bio - deficiência de biotinidase; btha - beta-talasemia; bkt - deficiência de betacetotilase; cah - hiperplasia suprarrenal (endócrinas); cf - fibrose quística; ch - hipotiroidismo congénito (endócrinas); cit I - citrulinemia tipo I; cit II - citrulinemia tipo II; cpt I - deficiência em carnitina palmitoil transferase tipo I; cpt II - deficiência em carnitina palmitoil transferase tipo II; cud - deficiência primária em carnitina; decr - deficiência de 2,4 dienoil CoA reductase; ga I - acidúria glutárica tipo I; ga II - acidúria glutárica tipo II; galt - galactosemia clássica; hci - homocistinúria; hpa - hiperfenilalaninemia; hpt I_III - hipermetamoniemia tipo I e III; hcscd - deficiência de holocarboxilasintetase; iva - acidúria isovalérica; lchadd - deficiência da desidrogenase de 3-hidroxi-acil-CoA de cadeia longa; mcadd - deficiência da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média; mma - acidúria malónica; mmacbl - acidúria metilmetilmalónica; msud - leucinose; pa - acidúria propiónica; sc - hemoglobinopatia C/beta; scadd - deficiência da desidrogenase de 3-hidroxi-acil-CoA de cadeia curta; schadd - deficiência da desidrogenase de 3-hidroxi-acil-CoA de cadeia média/curta; s-s - drepanocitose; tyr I - tirosinemia tipo I; tyrII_III - tirosinemia tipo III; udp - deficiência de udp-galactose-4-epimerase; vlcadd - deficiência da desidrogenase dos ácidos gordos da cadeia muito longa; 3hmg - acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica; 3mcc - Deficiência de 3-metilcronotonil - CoA carboxilase / acidúria 3-metil glutacon / acidúria 2-metil-3-OH-butírica.

tência de adequada terapêutica em algumas situações rastreadas impedem que a criança seja poupada ao “atraso mental, doença irreversível ou morte”, como exige o referido despacho que regulamenta os rastreios alargados.

E, no folheto informativo de perguntas-respostas, que é fornecido aos pais no momento da colheita e que também pode ser consultado pela Internet, os esclarecimentos elaborados pelos responsáveis não referem sequer a possibilidade da não melhoria dos sintomas. Assim, vamos analisar, de seguida, as respostas dadas às questões 05 e 06. À questão 05 - Que resultados se podem esperar se o bebé for afetado? A resposta encontrada é a seguinte: Se o diagnóstico for feito precocemente e o tratamento ou dieta iniciados nas primeiras semanas de vida para todas as doenças estudadas o prognóstico é bom, embora varie de doença para doença, uma vez que os vários tratamentos apresentam diferentes graus de dificuldade e eficácia. E voltam a enfatizar este erróneo prognóstico na resposta à questão 06 “O rastreio é obrigatório?” negando a obrigatoriedade voltam a informar que para todas as doenças estudadas existe tratamento. Ou seja, na única informação disponível para os pais, que lhes é entregue tardiamente e apenas aquando da realização da análise, são colocadas afirmações que não correspondem à realidade e que irão interferir com a sua decisão de consentir e, mais tarde, de compreenderem o resultado de algumas situações posteriormente identificadas como não patológicas e/ou não tratáveis. Muitas das situações rastreadas, além de duvidosa ou nula utilidade clínica da sua identificação mais precoce, são também de uma extrema raridade, contrariando, uma vez mais, os princípios definidos por Wilson.¹³ Na página 51 do relatório de 2014, é apresentada uma tabela com o número de casos identificados nos recém-nascidos portugueses rastreados durante 10 anos e a respetiva prevalência.¹⁶ Nesta tabela podemos verificar que foi diagnosticado apenas um caso, já citado, de tirosinemia II/III (tyr II/III), com a calculada prevalência de cerca de um para um milhão (1:903533 RN) e apenas foram identificados dois casos de homocistinúria clássica (hci), acidúria malónica (mma), deficiência em holocarboxilase sintetase (hcscd), deficiência

da carnitina palmitoil transferase (cpt I) e deficiência da desidrogenase de 3-hidroxi-acil-CoA de cadeia curta (schadd) com a calculada prevalência de 1:451767 RN. Estas situações, como veremos adiante (consultar Tabela 1), não são rastreadas na quase totalidade dos países europeus e em nenhum dos países considerados na vanguarda da prevenção, nomeadamente França, Reino Unido, Alemanha, Noruega, Suécia, Finlândia. Nestes países, apenas quando surgem crianças doentes, com sintomas clínicos, é que são realizados os estudos laboratoriais que conduzem aos respetivos diagnósticos. Infelizmente, na maioria das vezes, sem que haja uma terapêutica bem definida e/ou eficaz e apenas se possa oferecer aconselhamento genético à família. O desconhecimento, no momento da deteção, de pormenores sobre a história natural de alguns destes raríssimos defeitos metabólicos e da sua evolução tem como consequência a inexistência de objetiva informação aos clínicos e adequado apoio aos pais e a uma inaceitável perturbação da vida da criança nos primeiros meses ou anos de vida com internamentos e alterações das suas rotinas, incluindo da alimentação e à realização de frequentes exames complementares. Muitas morrem sem qualquer vantagem dum diagnóstico precoce e outras, depois de múltiplos exames, são consideradas saudáveis. Estas perturbações, com consequências também psicológicas para a família e para a criança durante um período não controlável, são salientadas por muitos autores, como Fisher e Rogowski,²³ e são apresentadas como argumento principal para a não realização destes rastreios injustificáveis e eticamente muito discutíveis, sendo também incluídos estes considerando nas, já referidas recomendações da Sociedade Europeia de Genética Humana, em 2013, e da Sociedade Americana de Genética Humana, em 2015.

Nos relatórios anuais da Comissão Nacional de Diagnóstico Precoce, que coordena os rastreios, a prevalência das doenças metabólicas rastreadas é sempre apresentada de forma global e avaliada como a soma da prevalência das situações menos frequentes e das mais frequentes, transmitindo ao leitor a ideia errada de que a frequência média encontrada torna aceitável o rastreio de todas as patologias rastreadas

não sendo nunca salientado que algumas situações surgiram, desde o início dos rastreios, em apenas uma ou duas famílias portuguesas e/ou não têm qualquer terapêutica satisfatória e que outras, com manifestações clínicas precoces, são incompatíveis com a vida. Há, ainda, um número apreciável de falsos positivos e confirmações complicadas pela falta de experiência interpretativa e nem sequer são apresentados nestes documentos argumentos para a sua manutenção no programa.¹⁷

Os relatórios, publicados, limitam-se, em cada ano, a fazer considerações sobre a evolução dos aspetos técnicos na recolha e tratamento das amostras, o valor percentual dos recém-nascidos rastreados *versus* o número total de recém-nascidos vivos, o número total de rastreios positivos desde o início dos rastreios e a incidência encontrada das, agora, 26 doenças (24 genéticas de causa metabólica, a fibrose quística e o hipotiroidismo congénito) e a distribuição geográfica dos rastreios positivos.¹⁷

Em 35 anos o rastreio foi efetuado a “cerca de 3500000 recém-nascidos”¹⁷ e foram identificados 1815 casos.¹⁷ Porém, salvo nas situações mais conhecidas, e já alvo dos rastreios clássicos, como é o caso da fenilcetonúria, e hipotiroidismo congénito (mas não na situação de deficiência da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média que até é a que apresenta maior prevalência) nada é referido sobre as características clínicas e evolução das entidades rastreadas.

Também não existe qualquer *feedback* sobre a evolução e características clínicas das crianças identificadas em anteriores rastreios. O que aconteceu com elas, como estão? Faleceram? O rastreio permitiu atempadamente em todas as crianças identificadas a realização dum tratamento eficaz, como está definido como objetivo principal no documento legal que o criou? Se não, em quais é que isto não aconteceu? Alguma terapêutica recomendada, porque não resultou, foi suspensa ou está previsto ser substituída por outra? Em todos os casos, a alteração identificada no rastreio correspondeu a patologia clínica ou era apenas uma variação metabólica assintomática eventualmente presente noutros familiares saudáveis? Para além da informação sobre o número de doentes, quantas foram as famílias identificadas desde o início dos rastreios e qual o grau de parentesco entre elas? Os pais foram enviados a consulta de genética para adequado aconselhamento genético e futuro apoio?

Em Portugal, também não está descrita a realização de adequada monitorização com avaliação prospetiva ou retrospectiva da evolução clínica das crianças identificadas, ou seja, há ausência de informações sobre a

utilidade clínica destes rastreios, inclusive na situação mais prevalente de deficiência da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média.¹⁶ Porque, como já referido anteriormente, nos relatórios anuais da Comissão Executiva do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce, a componente clínica dos casos identificados e a sua evolução é totalmente omissa.

Não sendo seguidas as recomendações internacionais^{15,16,23} não foi feita, até agora, qualquer avaliação nem foi proposta uma nova estratégia, retirando das situações rastreadas todas aquelas sem demonstrada utilidade clínica, nomeadamente em defeitos metabólicos mal caracterizados ou em patologias de muito baixa prevalência e sem vantagem terapêutica comprovada.

A possibilidade de introdução de rastreios de patologias de muito maior prevalência no nosso País, com terapêutica disponível e indiscutíveis vantagens na sua identificação mais precoce¹⁴ também nunca foi um objetivo racionalmente ponderado.

Noutros países europeus com muito menor número de rastreios metabólicos no RN, como o Reino Unido (Tabela 1), realiza-se a deteção precoce da hiperplasia congénita da suprarrenal e de hemoglobinopatias. E há quem hoje sugira o da doença de Wilson e de algumas doenças do lisossoma que não são acompanhadas de atraso mental pelas possibilidades crescentes do benefício de uma terapêutica precoce.²⁴ A substituição do rastreio bioquímico pelo rastreio genómico ainda não é aceitável na criança por dificuldades de interpretação técnica e problemas éticos, inclusive por se identificarem doenças sem terapêutica e só sintomáticas no adulto.⁹ Em algumas doenças recessivas, como a fibrose quística, começam a referir-se as vantagens da substituição do simples rastreio precoce no RN pela prévia avaliação do seu risco no casal através de pesquisa pré-concepcional ou pré-natal das mutações mais frequentes na população, utilizando as novas técnicas de estudo do genoma (painel).²⁵ Entre os países europeus, a Islândia apresenta uma situação especial. Há muitos anos, este país realizou um acordo parlamentar com uma firma internacional que estuda o genoma, a DeCode, para o estudo genético de toda a população e o rastreio do RN, pago pela empresa, sendo dirigido também a 26 situações, é, explicitamente, orientado para fins de investigação.¹⁵

Panorama europeu e as recomendações da EU e EUCERD

Em 2009 o Conselho da Europa, preocupado com a prevenção e apoio às doenças raras num contexto de saúde pública recomendou a implementação de ações

para a sua reorganização a nível europeu.¹⁴ A Comissão Europeia encomendou a especialistas uma prévia completa avaliação (“Tender”) dos rastreios do RN em todos os países europeus. Foi então delineada uma estratégia para este levantamento que se estendeu por alguns anos. Foram recolhidas as opiniões dos profissionais responsáveis pelas atividades, autoridades de saúde e famílias.^{8,15} Foram analisadas as práticas dos vários países, incluindo o tipo de centros (características técnico-científicas e modo de financiamento), número e identificação das doenças pesquisadas e motivo para a sua escolha, o apoio médico oferecido e ainda como se realizava o *follow-up* clínico (European Network of Experts on Newborn Screening, EUNENBS). Foram identificadas enormes disparidades e preocupante inconsistência na escolha das patologias (Tabela 1) e ainda fragilidades no modo como esses estudos eram realizados em várias áreas.¹⁵ Foram propostas recomendações, incluindo maior ligação entre os centros em rede e a criação duma matriz comum orientadora que permita maior racionalidade na expansão ou redução das patologias rastreadas.^{11,19} Estas recomendações estão contidas em vários documentos onde é enfatizado que o interesse da criança é fundamental na avaliação dos prós e contras dos rastreios escolhidos, que as escolhas se devem basear nos tradicionais critérios de Wilson e que os métodos utilizados devem evitar identificar patologias menos graves ou que não se manifestem na infância e a identificação de crianças portadoras saudáveis de doenças recessivas. Deverá existir uma maior colaboração e harmonização a nível europeu e será necessário melhor educação, melhor treino e uma cuidadosa avaliação técnico-científica na introdução de novos rastreios e retirada de outros. Indispensável também a posterior monitorização permanente e controle das situações rastreadas. Enfim, deverá desaparecer a falta de transparência de algumas decisões e o rigor científico rapidamente melhorado.²³ Ou seja, considera-se indispensável uma urgente reorganização e harmonização dos rastreios neonatais a nível europeu.

Conclusões

Para as iniciar, vou introduzir algumas questões que me ocorreram e que pretendo partilhar com todos os pediatras e restantes técnicos de saúde que leiam estas considerações sobre os rastreios neonatais em Portugal. Acreditam que rastreios de um apreciável número de situações de extrema raridade cuja realização não é oferecida aos recém-nascidos dos países que lideram a pediatria preventiva, cuja utilidade clínica nem sempre está suficientemente fundamentada, com ausência ou ineficácia terapêutica da patologia identificada, que

podem causar grande perturbação e incómodo para a criança rastreada e familiares, seriam seriam aceites em Portugal se fossem dirigidos a uma população adulta aparentemente saudável? Eu não.

Porque continuam então estes rastreios a ser realizados - há mais de 10 anos - sem uma avaliação completa do seu custo-benefício, nomeadamente da validade e utilidade clínica de cada um dos rastreios realizados?

Porque é que estes rastreios se têm limitado acriticamente às mesmas raríssimas patologias durante este longo período e não foram introduzidos outros com confirmadas vantagens no diagnóstico precoce e em patologias mais prevalentes no nosso país, como é o caso da drepanocitose, outras hemoglobinopatias e hiperplasia congénita da suprarrenal?

Creio que a resposta a estas interrogações é uma demonstração de que, ao contrário do afirmado como justificativo, nos atuais rastreios neonatais - o interesse superior da criança não está a ser devidamente protegido como deveria ser obrigação de todos os intervenientes e é recomendado insistentemente, entre outros, pela EUCERD em 2013¹⁶ e European Society of Human Genetics em 2014.⁸

Porque os rastreios realizados no recém-nascido são testes genéticos, a Comissão de Ética da Sociedade Portuguesa de Genética Humana na sua reunião anual de 2014, após mesa redonda sobre o tema, solicitada pela direção, e com a participação ativa dum membro da Comissão Executiva Nacional de Diagnóstico Precoce, em consonância com as recomendações da EUCERD, emitiu também recomendações especialmente dirigidas ao rastreio português. Estas referem a necessidade de iniciar com urgência uma rigorosa avaliação externa, independente, que promova uma análise rigorosa e completa dos rastreios neonatais. Esta avaliação, entre os seus principais objetivos, pode detalhar o grau de benefício clínico obtido durante todos estes anos de rastreio para as crianças e famílias com patologia suspeitada ou identificada. Também, de acordo com a EUCERD, reduzir o número de patologias rastreadas após avaliar a possibilidade de retirada das situações em que não se tenha comprovado justificável prevalência ou relevância do diagnóstico precoce e a ponderação sobre o benefício da introdução de outras situações de maior peso em saúde pública. Ainda a análise e eventual alteração da forma como se articulam o laboratório coordenador e os serviços de apoio clínico com o objetivo de obter a monitorização dos efeitos obtidos que deverá ser constante e maior informação clínica aos médicos assistentes, a alteração do momento e modo como é transmitida a informação sobre o rastreio e verdadeiro consentimento dos pais, a educação de todo o pessoal envolvente. Finalmente, o início de uma

verdadeira colaboração com os restantes grupos europeus, tal como foi proposto nos vários documentos da EUCERD. Até ao momento tudo permanece na mesma e, ao contrário do recomendado num, já divulgado, parecer elaborado em 2015 aquando da proposta de introdução do rastreio de fibrose quística, pela comissão de ética do instituto que tutela estas atividades de rastreio, o rastreio ao RN tornou-se mais alargado sem ter havido sequer uma prévia avaliação dos rastreios já em curso.

Aguarda-se assim que, tal como aconteceu com o Programa Nacional de Vacinação, se inicie rapidamente, por iniciativa dos poderes públicos, uma rigorosa análise dos rastreios neonatais e que sejam aceites e se cumpram orientações e recomendações nacionais e internacionais. Estas urgentes melhorias deverão ser feitas em nome do, tão falado e menos aplicado, interesse superior da criança portuguesa. E para o seu benefício. Para as conseguirmos parece ser indispensável uma intervenção mais incisiva dos seus advogados naturais – os pediatras.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Correspondência

Heloísa G. Santos
heloisa.santos@mail.telepac.pt

Recebido: 24-07-2016

Aceite: 25-08-2016

Referências

- Raffle A, Gray M. Screening: Evidence and practice. Oxford: Oxford University Press; 2007.
- Decreto do Presidente da República n.º 1/2001, Diário da República. 1.ª série A, N.º 2, 3 de janeiro de 2001. Assembleia da República. Convenção para a proteção dos direitos do homem e da dignidade do ser humano face às aplicações da biologia e medicina.
- Lei n.º 12/2005, Diário da República. 1.ª série A, N.º 18, 26 de janeiro de 2005. Assembleia da República. Informação genética pessoal e informação de saúde.
- Decreto-Lei n.º 131/2014, Diário da República. 1.ª série, N.º 166, 29 de agosto de 2014. Ministério da Saúde.
- Santos HG. Informed consent. In: Proceedings International Bioethics Committee UNESCO, 12th session. Tokyo: UNESCO; 2006.p.203-6.
- A convenção sobre os direitos da criança [consultado em julho de 2016]. Disponível em: https://www.unicef.pt/docs/pdf_publicacoes/convencao_direitos_crianca2004.pdf
- Despacho n.º 752/2010, Diário da República, 2.ª série, N.º 7, 12 de janeiro de 2010. Ministério da Saúde.
- Cornel M, Rigter T, Weinreich SS, Burgard P, Hoffmann FG, Lindner M, et al. A framework to start the debate on neonatal screening policies in the EU: An expert opinion document. *Eur J Hum Genet* 2014; 22:12-7.
- Botkin JR, Belmont JW, Berg JS, Berkman BE, Bombard Y, Holm IA, et al. Points to consider: Ethical, legal and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. *Am J Hum Genet* 2015;97:6-21.
- Ross LF, Waggoner DJ. Parents: Critical stakeholders in expanding newborn screening. *J Pediatrics* 2012;161:385-9.
- Levy ML, Feijó MJ, Portela R, Santos Gonçalves H, Nunes M T, Rebocho V, et al. Algumas considerações sobre a fenilcetonúria. *Rev Port Ped* 1975;125:1-12.
- Vaz Osório R. Do princípio ao fim dum sonho... Instituto de Genética Médica. Porto: Empresa Diário do Porto; 2015.
- Wilson JM, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization; 1968.
- Council Recommendation of 8 June 2009 on the action in the field of rare diseases. Official Journal of the European Union, 2009/C, 151/02.
- Consensus workshop of the EU network of experts on neonatal screening. Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in member states of the European Union 20-21, Workshop conclusions. Luxembourg, 2011.
- European Union Committee of Experts on Rare Diseases. Newborn screening in Europe. Opinion of the EUCERD on potential areas for European collaboration [consultado em julho de 2016]. Disponível em: http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/docs/eucerd_nbs_opinion_en.pdf
- Vilarinho L, Costa PP, Dioso L. Programa nacional de diagnóstico precoce: Relatório 2014. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge; 2015.
- Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcão A, Fonseca H, Bogas M, et al. Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis*

2010;33:S133-8.

19. Vilarinho L, Cardoso ML, Rabier D, Rolland MO. 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria in Portuguese population. *J Inherit Metab Dis* 1993;16:154-5.

20. Rocha H, Castiñeiras D, Delgado D, Egea J, Yahyaoui R, González Y, et al. Birth prevalence of fatty acid B-oxidation disorders in Iberia. *JIMD Rep* 2014;16:89-94.

21. Tonin R, Caciotti A, Funghini S, Pasquini E, Mooney SD, Cai B, et al. Clinical relevance of short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD) deficiency: Exploring the role of new variants including the first SCAD-disease-causing allele carrying a synonymous mutation. *BBA Clin* 2016;5:114-9.

22. Tluczek A, Orland KM, Cavanagh L. Psychosocial effects of false-positive results newborn screens for cystic fibrosis. *Qual Health Res* 2011;21:174-86.

23. Fisher KE, Rogowski WH. Funding decisions for newborn screening: A comparative review of 22 decision processes in Europe. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11:5403-30.

24. Ombrone D, Giocaliere E, Forni G, Malvagia S, La Marca G. Expanded newborn screening by mass spectrometry: New tests, future perspectives. *Mass Spectrom Rev* 2016;35:71-84.

25. Henneman L, Borry P, Chokoshvili D, Cornel MC, Van El CG, Forzano F, et al. Responsible implementation of expanded carrier screening. *Eur J Hum Genet* 2016;24:e1-12.