

_título:

Programa Nacional de Rastreio Neonatal

_subtítulo

Relatório 2021

_edição:
INSA, IP

_autores:

Comissão Executiva do Programa
Laura Vilarinho, Paula Garcia, Paulo Pinho e Costa

_local / data:
Lisboa
Novembro 2022



Instituto **Nacional de Saúde**
Doutor Ricardo Jorge



Catlogação na publicação:

PORTUGAL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP
Programa Nacional de Rastreio Neonatal : relatório 2021 / Comissão Executiva do Programa ; Laura Vilarinho, Paula Garcia,
Paulo Pinho e Costa. - Lisboa : Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP, 2022. - 119 p. : il.

ISBN: 978-989-8794-90-1 (*online*)

© Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP 2022.

Título: Programa Nacional de Rastreio Neonatal: relatório 2021

Autores: Comissão Executiva do Programa
(Laura Vilarinho, Paula Garcia, Paulo Pinho e Costa)

Editor: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA, IP)

Coleção: Relatórios científicos e técnicos

Coordenação editorial: Elvira Silvestre

Composição gráfica: Francisco Tellechea

Lisboa, novembro de 2022

Reprodução autorizada desde que a fonte seja citada, exceto para fins comerciais.



Programa Nacional de
Rastreio Neonatal

→ Instituto Nacional de Saúde
Doutor Ricardo Jorge

_Av. Padre Cruz 1649-016 Lisboa
t: 217 519 200 @: info@insa.min-saude.pt

_título:

Programa Nacional de Rastreio Neonatal

_subtítulo

Relatório 2021

_edição:
INSA, IP

_autores:

Comissão Executiva do Programa
Laura Vilarinho, Paula Garcia, Paulo Pinho e Costa

_local / data:
Lisboa
Novembro 2022

Índice

Lista de siglas e abreviaturas.....	4
Índice de tabelas e figuras.....	5
1. Nota introdutória.....	7
2. Programa Nacional de Rastreio Neonatal.....	11
2.1 Desenvolvimento do Programa.....	13
2.2 Órgãos de Coordenação.....	15
2.3 Painel das doenças rastreadas em 2021.....	16
2.4 Processo de acreditação de ensaios.....	17
2.5 Novos testes e melhoria dos marcadores primários e secundários.....	18
2.6 Parcerias internacionais.....	18
2.7 Atividade de divulgação científica.....	19
2.8 Colaboração e assinatura de protocolos com associações de doentes.....	19
3. Centros de Referência/Centros de Tratamento.....	21
3.1 Reunião anual.....	23
3.2 Produtos dietéticos com carácter terapêutico.....	24
4. Resultados.....	25
4.1 Rastreio neonatal.....	27
4.2 Doenças Hereditárias do Metabolismo.....	29
4.3 Hipotireoidismo Congénito.....	31
4.4 Fibrose Quística.....	34
4.5 Hemoglobinopatias (Drepanocitose).....	36
4.6 Apreciação global.....	38
4.7 Trabalhos publicados e apresentados em 2021.....	41
5. Conclusões.....	43
5.1 Eficácia e evolução dos indicadores do Programa.....	45
5.2 Avaliação da satisfação.....	48
5.3 Incidência das doenças rastreadas.....	48
6. Nota final.....	51
7. Publicações científicas.....	55
Anexos.....	67

Lista de siglas e abreviaturas

PNDP – Programa Nacional de Diagnóstico Precoce
PNRN – Programa Nacional de Rastreio Neonatal
FQ – Fibrose Quística
URN – Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética
INSA – Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge
I&D – Unidade de Investigação e Desenvolvimento
MSUD – Leucinose
MAT – Hipermetioninémia
PA – Acidúria Propiónica
CoA – Coenzima A
VA – Acidúria Isovalérica
3-HMG – Acidúria 3-Hidroxi-3-Metilglutárica
GA I – Acidúria Glutárica tipo I
3-MCC – 3-Metilcrotonilglicinúria
SCHAD – Défice da desidrogenase de 3-hidroxi-acil CoA de cadeia curta
MCAD – Défice da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média
LCHAD/TFP – Défice da desidrogenase de 3-hidroxi-acil CoA de cadeia longa
VLCAD – Défice da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia muito longa
CPT I – Défice da carnitina-palmitoil transferase I
CPT II/CACT – Défice da carnitina-palmitoil transferase II
MADD – Défice múltiplo das desidrogenases dos ácidos gordos / Acidúria glutárica tipo II
CUD – Défice primário em carnitina
IPAC – Instituto Português da Acreditação
QREN – Quadro de Referência Estratégica Nacional
R4S – *The Region 4 Stork Collaborative Project*
APOFEN – Associação Portuguesa de Fenilcetonúria e outras Doenças Hereditárias do Metabolismo Proteico
IPSS – Instituição Particular de Solidariedade Social
ANFQ – Associação Nacional de Fibrose Quística
APFQ – Associação Portuguesa de Fibrose Quística
ANTDR – Associação Nacional de Tuberculose e Doenças Respiratórias
CHSJ-HSJ – Centro Hospitalar de São João – Hospital de São João
CHLN-HSM – Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria
CHLC-HDE – Centro Hospitalar Lisboa Central – Hospital Dona Estefânia
CHGE-HG – Centro Hospitalar Gaia/Espinho – Hospital de Gaia
CHP-CMIN – Centro Hospitalar do Porto – Centro Materno Infantil do Norte
PAP – Proteína associada à pancreatite
IRT – Tripsina imunorreativa
DGS – Direção-Geral da Saúde
USF – Unidade de Saúde Familiar

Índice de tabelas

Tabela 1 – Composição dos Órgãos do PNRN em 2021.....	15
Tabela 2 – Painel das doenças integradas no PNRN.....	16
Tabela 3 – Avaliação Externa da Qualidade com Instituições Internacionais.....	17
Tabela 4 – Marcadores de segundo nível implementados no rastreio neonatal.....	18
Tabela 5 – Colaborações internacionais no âmbito da I&D e nos Programas de Controlo de Qualidade.....	18
Tabela 6 – Distribuição dos recém-nascidos estudados por distrito e por mês, em 2021.....	27
Tabela 7 – Total de testes de rastreio e de repetições realizados em 2021.....	28
Tabela 8 – Protocolo para o rastreio do Hipotireoidismo Congénito em recém-nascidos pré-termo com idade gestacional \leq 32 Semanas e/ou um peso \leq 1.500 gr, revisto e aprovado em 2021	29
Tabela 9 – Doenças Hereditárias do Metabolismo identificados no rastreio neonatal em 2021.....	30
Tabela 10 – Rastreio neonatal do Hipotireoidismo Congénito, pelo protocolo revisto em 2021.....	32
Tabela 11 – Casos de Hipotireoidismo Congénito rastreados em 2021.....	33
Tabela 12 – Casos de Fibrose Quística enviados para Centro de Tratamento em 2021.....	35
Tabela 13 – Distribuição global dos casos rastreados por local de tratamento.....	38
Tabela 14 – Incidência anual das doenças rastreadas.....	38
Tabela 15 – Número de colheitas efetuadas nos Hospitais privados (2013-2021).....	45
Tabela 16 – Indicadores do Programa Nacional do Rastreio Neonatal entre 2011-2021.....	46
Tabela 17 – Taxa de pedido de segundas amostras ao longo dos últimos anos (<i>recall rate</i>).....	47
Tabela 18 – Incidência global das doenças rastreadas.....	50

Índice de figuras

Figura 1 – Algoritmo utilizado no rastreio neonatal do Hipotireoidismo Congénito.....	32
Figura 2 – Algoritmo utilizado no rastreio da Fibrose Quística em Portugal.....	35
Figura 3 – Idade do recém-nascido na altura da colheita.....	39
Figura 4 – Número de dias decorridos desde a colheita até à receção no secretariado do laboratório.....	40
Figura 5 – Média da idade do recém-nascido na altura da comunicação de resultados positivos (1981-2021).	40
Figura 6 – Número de nascimentos <i>versus</i> recém-nascidos estudados desde o início do Programa.....	45
Figura 7 – Número de visualizações de resultados do rastreio neonatal na <i>internet</i>	47
Figura 8 – Página para visualização dos resultados no <i>website</i> do INSA.....	47
Figura 9 – Avaliação do grau de satisfação dos utilizadores do PNRN em 2021.....	48



1

Nota introdutória



Este ano foi marcado pela continuidade da pandemia da COVID-19 devido a infeção por SARS-CoV-2. Com o esforço de todos, a Unidade de Rastreio Neonatal (URN) conseguiu adequar o seu funcionamento, implementando modalidades de trabalho desfasado e teletrabalho, sem comprometer o seu funcionamento, ou seja, garantindo a qualidade da resposta à luz dos objetivos do Programa. Inclusive, o tempo médio de comunicação de resultados / início de tratamento, um dos indicadores mais importantes, foi reduzido para 9,3 dias, o mais baixo de sempre.

Durante o ano de 2021, manteve-se a tendência de decréscimo da natalidade, facto que nos tem preocupado. Assim, foram rastreados 79.217 RN, menos 6.239 do que em 2020 (85.456), o valor mais baixo de sempre. Antes deste mínimo registado em 2021, o número mais baixo tinha sido registado em 2014 com 83.100 testes realizados no nosso país.

Desde o início do Programa Nacional do Rastreio Neonatal (PNRN) foram rastreados mais de 4 milhões de recém-nascidos (marco atingido em maio deste ano) e identificados mais de 2.400 casos positivos.

As redes de referência para todos os RN afetados com alguma das patologias identificadas no Rastreio Neonatal, constituem-se como Centros de Referência ou Centros de Tratamento nacionais que demonstram um contínuo potencial de inovação e dinamismo, compreendendo equipas multidisciplinares de contato facilitado e diálogo frutífero com a URN.

Numa lógica de melhoria e ampliação do PNRN, foi dado início ao estudo-piloto para o rastreio da Drepanocitose (anemia de células falciformes), previsto ser realizado em 100.000 RN. Dada a maior incidência esperada, foi iniciado nos distritos de Lisboa e Setúbal. Trata-se de uma doença genética que afeta a produção de hemoglobina, estando amplamente demonstrado que a sua deteção precoce, no âmbito dos programas de rastreio neonatal, permite a implementação de medidas terapêuticas que reduzem a morbidade e mortalidade destes doentes. Este estudo tem uma previsão temporal de um a dois anos.

Igualmente, a URN está a implementar um estudo das variantes genéticas associadas ao Hipotiroidismo Congénito, no sentido da distinção entre diferentes formas de Hipotiroidismo, com consequente melhoria da qualidade do seguimento e aconselhamento dos afetados e suas famílias.

Após diversos contatos e reuniões de trabalho com os Centros de Tratamento e Unidades de Neonatologia nacionais, foi revisto e aprovado um novo protocolo de colheitas de rastreio ao Hipotireoidismo Congénito nos RN prematuros, de acordo com o grau de prematuridade, de modo a aumentar a sensibilidade do rastreio.

Passado mais um ano, importa refletir sobre todos os dados plasmados neste relatório e traçar novas e ambiciosas metas que respondam ao avançar da ciência e cumpram os objetivos dos programas de rastreio neonatal.

A Comissão Executiva do Programa

Laura Vilarinho

Paula Garcia

Paulo Pinho e Costa

2

Programa Nacional de Rastreio Neonatal



2.1 Desenvolvimento do Programa

Por iniciativa do Doutor Jacinto de Magalhães foi criado em 1979 o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce (PNDP), atual Programa Nacional de Rastreio Neonatal (PNRN). Abrangendo inicialmente o rastreio da Fenilcetonúria, passou a integrar, desde 1981, o rastreio do Hipotireoidismo Congénito.

Em 2004, iniciou-se o estudo-piloto com a finalidade de expandir o rastreio metabólico através da tecnologia de *tandem mass*, culminando em 2006 com a ampliação do painel das doenças rastreadas do PNRN a nível nacional de 2 para 17. Em 2008 eram já rastreadas sistematicamente 25 patologias.

Em 2013, o estudo-piloto avançou para o rastreio da Fibrose Quística.

Os Despachos n.ºs 3653/2016 e 6669/2017 designaram os **Centros de Referência Nacional de Tratamento das Doenças Hereditárias do Metabo-**

lismo e da Fibrose Quística (Anexos 1 e 2), para onde são orientados os casos positivos.

Em dezembro de 2018, o Ministério da Saúde aprovou a inclusão do rastreio da Fibrose Quística no painel das doenças rastreadas no âmbito do PNRN (**Anexo 3**).

Em 2019, o Despacho n.º 7276/2019 (**Anexo 4**), substituiu o anterior Despacho n.º 752/2010 (**Anexo 5**) que revê o Programa Nacional do Diagnóstico Precoce (PNDP) e aprova o Programa Nacional do Rastreio Neonatal (PNRN), determinando a sua implementação pelo Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge.

No dia 5 de abril de 2019, o Ministério da Saúde, em sessão comemorativa do Dia Mundial da Saúde, homenageou o “Programa Nacional de Diagnóstico Precoce – Teste do Pezinho” na pessoa da Prof.^a Doutora Laura Vilarinho, com a Medalha de Serviços Distintos do Ministério da Saúde – Grau Ouro (**Anexos 6 e 7**).



A 14 de maio de 2019, o INSA organizou a sessão comemorativa dos 40 anos do PNRN na Biblioteca Almeida Garrett, no Porto, que contou com a presença da Doutora Zita Magalhães, esposa do falecido Prof. Doutor Jacinto de Magalhães.

A 1 de abril de 2021 foi iniciado um estudo prospetivo, com duração prevista de 2 anos, por iniciativa da URN e UID. O objetivo é a identificação das variantes genéticas associadas ao Hipotiroidismo Congénito Familiar (disormonogénese) nos doentes identificados no Programa Nacional de Rastreio Neonatal, com a finalidade da caracterização molecular desta população a nível nacional. Os Centros de Tratamento poderão referenciar os casos suspeitos de Hipotiroidismo Congénito Familiar enviando uma amostra de sangue total (2mL em EDTA) por correio normal à temperatura ambiente. A acompanhar a amostra deverá ser enviado o consentimento informado e a requisição médica, não sendo necessário a emissão de termo de responsabilidade. Este estudo será desenvolvido no âmbito do Programa Nacional de Rastreio Neonatal. Trata-se de um estudo genético efetuado por NGS (Next Generation Sequencing) do painel de genes envolvidos no Hipotiroidismo Congénito: *ARNT2, DUOX2, DUOXA2, CDCA8, FOXE1, GLIS3, GNAS, HESX1, IGSF1, IRS4, IYD, KDM6A, KMT2D, LHX3, LHX4, NKX2-1, NKX2-5, OTX2, PAX8, PDE4D, POU1F1, PRKAR1A, PROP1, SECISBP2, SLC5A5, SLC16A2, SLC26A4, SLC26A7, TBL1X, TG, THRA, THRB, TPO, TRHR, TSHB, TSHR, TUBB1, UBR1, XRCC4*.

A 1 de maio de 2021 foi iniciado o estudo-piloto para o rastreio neonatal da Drepanocitose, numa fase inicial nos distritos de Lisboa e Setúbal.

Ao longo dos últimos anos, para além da inclusão de novas patologias rastreadas, tem-se procedido ao ajuste dos cut-offs dos metabolitos analisados e à implementação, por técnica de LC-MS/MS, do doseamento de marcadores de segundo nível (*2nd tier tests*) na amostra de sangue do rastreio neonatal. Estes marcadores são determinantes no diagnóstico diferencial das Tirosinémias, das Acidúrias Metilmalónica e Propiónica, dos Défices da Síntese de Cobalamina, das Homocistinúrias e das Doenças do Ciclo da Ureia, visando a redução de falsos positivos e consequentemente uma diminuição de pedidos de repetição do teste (*recall rate*).

2.2 Órgãos de Coordenação

Os Órgãos de Coordenação do PNRN ([Tabela 1](#)) foram sendo objeto de vários despachos ao longo do tempo:

O Despacho n.º 752/2010 estabelece o primeiro regulamento do Programa e os Órgãos de Coordenação do PNDP, compostos por um Presidente (por inerência, Presidente do Conselho Diretivo do INSA I.P.), uma Comissão Executiva e

uma Comissão Técnica Nacional. O Despacho n.º 4502/2012 ([Anexo 8](#)), atualizado pelo Despacho n.º 7352/2015 ([Anexo 9](#)) nomeiam os Órgão de Coordenação. O Despacho n.º 7276/2019, revê o PNDP, renomeia-o de PNRN e amplia a composição da Comissão Técnica Nacional. O Despacho n.º 2419/2021 nomeia os atuais órgãos do PNRN ([Anexo 10](#)).

Tabela 1 – Composição dos Órgãos do PNRN em 2021.

Presidente	Fernando de Almeida, MD
Comissão Técnica Nacional	Alberto Caldas Afonso, MD, PhD Henrique de Barros, MD, PhD Maria do Céu Machado, MD, PhD Rosa Arménia Campos, MD Rui Vaz Osório, MD Sérgio Castedo, MD, PhD
Comissão Executiva	Laura Vilarinho, PhD Paula Garcia, MD Paulo Pinho e Costa, MD, PhD

A Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética (URN) é o laboratório de referência do PNRN. Funciona no Centro de Saúde Pública Doutor Gonçalves Ferreira do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, no Porto e está integrada no Departamento de Genética Humana do INSA. É composta pelo Laboratório Nacional de Rastreamentos, Laboratório de Genética Bioquímica e o Laboratório de Genética Molecular e Celular.

Nesta Unidade, para além do rastreio neonatal (cerca de 350 recém-nascidos/dia), efetua-se a confirmação bioquímica/enzimática e molecular dos casos identificados. Concentra igualmente a investigação e diagnóstico, a nível nacional, de inúmeras Doenças Raras, nomeadamente mais de 800 Doenças Hereditárias do Metabolismo.

A Unidade de Investigação e Desenvolvimento I&D do Departamento de Genética Humana, que funciona neste Centro no Porto, desenvolve vários projetos em parceria com Centros de Referência nacionais e internacionais.

2.3 Painel das doenças rastreadas em 2021

As doenças sistematicamente rastreadas constituem um painel de 27 patologias: o Hipotireoidismo Congénito, a Fibrose Quística, a Drepanocitose (estudo-piloto) e 24 Doenças Hereditárias do Metabolismo ([Tabela 2](#)).

Tabela 2 – Painel das doenças integradas no PNRN.

I. Hipotireoidismo Congénito	
II. Fibrose Quística	
III. Drepanocitose (estudo-piloto)	
IV. Doenças Hereditárias do Metabolismo	
Aminoacidopatias	Fenilcetonúria (PKU)/Hiperfenilalaninemias (HPhe) Tirosinemia tipo I Tirosinemia tipo II/III Leucinoze (MSUD) Homocistinúria clássica (déf. cistationina β -sintetase) Hipermetioninemia (déf. MATI/III)
Doenças do Ciclo da Ureia	Citrulinemia tipo I Acidúria Arginino-succínica Hiperargininemia
Acidúrias Orgânicas	Acidúria Propiónica (PA) Acidúria Metilmalónica (déf. em metilmalonil CoA mutase/cobalaminas) Acidúria Isovalérica (IVA) Acidúria 3-Hidroxi-3-Metilglutárica (3-HMG) Acidúria Glutárica tipo I (GA I) 3-Metilcrotonilglicínúria (3-MCC)/défice múltiplo das carboxilases Acidúria Malónica
Doenças da β -Oxidação Mitocondrial dos Ácidos Gordos	Défice da desidrogenase de 3-hidroxi-acil CoA de cadeia curta (SCHAD) Défice da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média (MCAD) Défice da desidrogenase de 3-hidroxi-acil CoA de cadeia longa (LCHAD/TFP) Défice da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia muito longa (VLCAD) Défice da carnitina-palmitoil transferase I (CPT I) Défice da carnitina-palmitoil transferase II (CPT II/CACT) Défice múltiplo das desidrogenases dos ácidos gordos (MADD/Acidúria glutárica tipo II) Défice primário em carnitina (CUD)

2.4 Processo de acreditação de ensaios

O Instituto Português da Acreditação (IPAC) é a entidade portuguesa que reconhece formalmente competência técnica na realização dos testes genéticos. Esta acreditação é reconhecida internacionalmente.

A Unidade de Rastreio Neonatal é auditada segundo a norma de acreditação para laboratórios clínicos, **NP EN ISO 15189**. A primeira auditoria de 2020 foi interna e realizou-se no dia 30 de janeiro e a segunda foi externa, efetuada pelo IPAC e realizou-se nos dias 10 e 11 de setembro.

Foi acreditado o processo laboratorial de rastreio neonatal de FQ, iniciado em 2018 e manteve-se a acreditação no âmbito do rastreio neonatal do HC (edição n.º 4 emitido a 29 out 2019 – **Anexo 11**)

Esta acreditação é o reconhecimento da competência técnica da URN para realizar os testes genéticos (Anexo Técnico de Acreditação n.º E0015_2 – **Anexo 12**).

Os ensaios qualitativos e quantitativos praticados na URN mantiveram a avaliação externa da qualidade por outras instituições reconhecidas internacionalmente (**Tabela 3**)

Tabela 3 – Avaliação Externa da Qualidade com Instituições Internacionais.

Programas	Entidades promotoras
CDC – <i>Newborn Screening Quality Assurance Program – Proficiency testing</i>	Center for Disease Control and Prevention (USA)
CDC – <i>Newborn Screening Quality Assurance Program – Control Quality</i>	Center for Disease Control and Prevention (USA)
NEQAS – <i>National External Quality Assessment Scheme</i>	The United Kingdom National External Quality Assessment Scheme – UK NEQAS.
ERNDIM – <i>Quality assurance in laboratory testing for IEM</i>	European Research Network for Evaluation and Improvement of Screening Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Metabolism
RFB – <i>Reference Institute for Bioanalytics</i>	RfB Surveys for Laboratory Medicine (PAP; 17-hydroxi-progesterone; TSH)
SIMMESN – <i>Inborn errors of metabolism (IEM) and newborn screening</i>	Società Italiana per lo studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale

2.5 Novos testes e melhoria dos marcadores primários e secundários

No decorrer do ano de 2021 foi implementado o doseamento do Ácido Orótico como marcador secundário no diagnóstico diferencial das Doenças do Ciclo da Ureia. Mantiveram-se os marcadores secundários anteriormente estabelecidos (Tabela 4).

Tabela 4 – Marcadores de segundo nível implementados no rastreio neonatal.

Doença	Implementado	Marcador Primário	Marcador Secundário
Tirosinemia tipo 1	2006	Tirosina	Succinilacetona
Acidurias Propiônica/ Metilmalónica	2017	Propionilcarnitina (C3)	Ácido Metilmalónico Ácido 3-hidroxi-propiónico Propionilglicina
Défices de Cobalamina (Cbl C/D)	2017	Propionilcarnitina (C3) Metionina	Ácido Metilmalónico Homocisteína total
Homocistinúria Clássica	2017	Metionina	Homocisteína total
Acidúria Isovalérica	2017	Isovaleril/ 2-metilbutirilcarnitina (C5)	Isovalerilcarnitina 2-metilbutirilcarnitina Pivaloilcarnitina
Doenças do Ciclo da Ureia	2021	Citrulina, Ácido Arginino sucinico e Arginina	Ácido Orótico

2.6 Parcerias internacionais

Durante este ano, a Unidade de Rastreio Neonatal manteve colaborações internacionais no âmbito da investigação e desenvolvimento (I&D) (Tabela 5).

Tabela 5 – Colaborações internacionais no âmbito da I&D e nos Programas de Controlo de Qualidade.

Tipo de rede	Designação	Entidade promotora/organizadora	Ano de início
<i>Comission de Diagnostico Perinatal</i>	SEQC	<i>Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular</i>	2010
<i>Neonatal Screening Working Group</i>	ECFS	<i>European Cystic Fibrosis Society</i>	2019

2.7 Atividade de divulgação científica

As ações de formação “Um Dia com o Diagnóstico Precoce”, de periodicidade bianual, realizadas no âmbito do PNRN, assim como palestras de esclarecimento multiprofissionais ou visitas de estudo à Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética, não aconteceram no ano de 2021 devido às contingências decorrentes da implementação do estado de emergência, consequente da pandemia da COVID-19.

A divulgação do Programa Nacional de Rastreio Neonatal, dirigida aos pais dos recém-nascidos foi efetuada nas unidades de saúde onde funciona a consulta de vigilância da gravidez e/ou se processam as respetivas colheitas aos recém-nascidos (Centros de Saúde, Unidades de Saúde Familiares, Hospitais públicos e privados) através da distribuição de panfletos informativos do PNRN. Em 2019 este folheto foi atualizado e passou a incluir informação sobre a Fibrose Quística ([Anexo 13](#)).

Com a colaboração da Associação Portuguesa de Pais e Doentes com Hemoglobinopatias foi elaborado e distribuído o Folheto informativo sobre a Drepanocitose ([Anexo 14](#)).

2.8 Colaboração com Associações de Doentes

O Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge assinalou o Dia Mundial das Doenças Raras, que se comemora a 28 de fevereiro, com um evento *online*, subordinado ao tema “Somos muitos; Somos Raros; Somos fortes e estamos orgulhosos”. A iniciativa, que foi transmitida através da plataforma *Zoom* e incluiu interpretação simultânea em Língua Gestual Portuguesa, visou sensibilizar o público para a temática das doenças raras, mas também dar visibilidade ao trabalho desenvolvido nesta área.


Organizado em colaboração com a Comissão Interministerial de Coordenação da Estratégia Integrada para as Doenças Raras, o *Mirror Group* Português do Programa Europeu Conjunto para as Doenças Raras (EJP RD), associações de Apoio às Doenças Raras e com outros profissionais dedicados a esta temática, o evento pretendeu também promover o debate sobre as doenças raras em Portugal, divulgar visões diferentes sobre a temática e discutir o seu enquadramento no presente e no futuro.



Ao longo dos anos o Programa tem mantido uma estreita colaboração com diversas Associações de Doentes, em particular com aquelas que representam os doentes diagnosticados através do “teste do pezinho”, dando a sua contribuição técnica-científica sempre que solicitada.

- Por ocasião das comemorações dos 40 anos do PNRN (14 de maio de 2019) foi elaborado um protocolo de colaboração entre o INSA e a APOFEN. ([Anexo 15](#)).
- Em 2020, um protocolo de colaboração entre o INSA e as duas Associações de Doentes da Fibrose Quística: ANFQ e APFQ foi também assinado ([Anexo 16 e 17](#)).

Em 2020, foi também assinado um protocolo de colaboração entre o INSA e as duas Associações de Doentes da Fibrose Quística: ANFQ e APFQ ([Anexo 16 e 17](#)).

 **Associação Portuguesa de Fenilcetonúria e outras Doenças Hereditárias do Metabolismo Proteico (APOFEN) www.apofen.pt**

É uma Instituição Particular de Solidariedade Social (IPSS), de utilidade pública, em que a missão é estritamente social.

A APOFEN congrega doentes com doenças hereditárias do metabolismo das proteínas (sendo a grande maioria identificados através do rastreio neonatal), familiares e amigos. Edita regularmente a revista Tribólicas.



Presidente da Direção
Dra. Elisabete Almeida

 **Associação Nacional de Fibrose Quística (ANFQ) <http://www.anfq.pt>**

A ANFQ é uma IPSS criada em 1996 com o objetivo de apoiar os pacientes e suas famílias, assim como promover a divulgação dos sintomas e cuidados associados à Fibrose Quística (FQ).




Presidente da Direção
Dr. Paulo Sousa Martins

 **Associação Portuguesa de Fibrose Quística (APFQ) www.apfq.pt**

A Associação Portuguesa de Fibrose Quística é uma IPSS que tem por objetivo implementar todas as ações relacionadas com o aspeto médico, paramédico e social da fibrose Quística.



Presidente da Direção
Dr. Manuel Herculano Castro Rocha

 **Associação Portuguesa de Pais e Doentes com hemoglobinopatias (APPDH) www.appdh.org.pt**

É uma associação com caracterização jurídica de Instituição Particular de Solidariedade Social (IPSS), cujas vertentes principais são a saúde e ação social.



ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE PAIS E DOENTES COM HEMOGLOBINOPATIAS

Presidente da Direção
Dr. Manuel Pratas

3

Centros de Referência Nacionais



Os Centros de Referência nacionais de Doenças Hereditárias do Metabolismo (CR DHM) e da Fibrose Quística (CR FQ) foram definidos pelos Despachos n.º 3653/2016 e n.º 6669/2017 respetivamente, dos quais fazem parte:

- Centro Hospitalar e Universitário de São João, E.P.E. (Hospital de São João)
 - Coordenador do CR DHM – Dra. Esmeralda Rodrigues
 - Coordenador CR FQ – Prof. Doutora Inês Azevedo
- Centro Hospitalar e Universitário do Porto, E. P. E. (Centro Materno Infantil do Norte)
 - Coordenador do CR DHM – Prof. Doutora Esmeralda Martins
 - Coordenador CTR FQ – Dra. Telma Barbosa
- Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E. (Hospital Pediátrico de Coimbra)
 - Coordenador do CR DHM – Prof. Doutora Luísa Diogo
 - Coordenador CR FQ – Dra. Fernanda Gamboa (responsável do polo pediátrico Dr. Teresa Reis Silva)
- Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Norte, E. P. E. (Hospital de Santa Maria)
 - Coordenador do CR DHM – Dra. Ana Gaspar
 - Coordenador CR FQ – Prof. Doutora Celeste Barreto
- Centro Hospitalar de Lisboa Central, E. P. E. (Hospital Dona Estefânia)
 - Coordenador do CR DHM – Dra. Ana Cristina Ferreira
 - Coordenador CR FQ – Dra. Susana Castanhinha

Os casos positivos ou suspeitos são encaminhados para os Centros de Referência, preferencialmente da área de residência, onde são confirmados e orientados por equipas multidisciplinares de profissionais de saúde.

3.1 Reunião anual com os Centros de Referência

A reunião anual da Comissão Executiva do PNRN com os Centros de Referência para discussão dos casos identificados no rastreio neonatal no ano 2021, realizou-se por videoconferência, no dia 15 de março de 2022.

Durante o ano de 2021 foram rastreadas 79.217 recém-nascidos e diagnosticados 82 casos: 42 casos de Doenças Hereditárias do Metabolismo (1:1.886); 35 casos de Hipotireoidismo Congénito (1:2.263) e 5 casos de Fibrose Quística (1:15.843). Comparativamente ao ano anterior, foram rastreados menos 6.239 recém-nascidos e no total diagnosticados menos 10 casos (82 versus 92).

Foi discutido o seguimento clínico e laboratorial das crianças diagnosticadas.

I – Doenças Hereditárias do Metabolismo

Foram analisados os resultados dos estudos bioquímicos e moleculares efetuados no âmbito da confirmação diagnóstica dos 42 doentes detetados. Os Centros de Tratamento complementaram a informação apresentando os aspetos clínicos e laboratoriais dos RN, com atualização do *follow-up*. Foram revistos os 7 casos de causa materna, detetados através de alterações bioquímicas no rastreio do respetivo RN.

II – Hipotiroidismo Congénito

Foram detetados 42 casos sugestivos de Hipotiroidismo Congénito. Oito casos foram Hipotiroidismos transitórios e um caso falso negativo, obtendo-se um total de **casos confirmados de 35**.

Foram confirmados os casos detetados ao rastreio e que mantinham terapia hormonal, revelados os casos que se constataram ser transitórios e discutidos os casos duvidosos, constituídos essencialmente por grandes prematuros ou recém-nascidos gravemente doentes.

III – Fibrose Quística

Foram orientados para os Centros de Referência 26 RN com alterações no rastreio da FQ e confirmados 4 casos. Um RN com *ileum* meconial revelou tratar-se de um falso negativo. Assim, este ano foram diagnosticados **5 casos** de FQ.

O Despacho n.º 25 822/2005 (2.ª série), de 15 de dezembro, alterado pelo Despacho n.º 4326/2008 (2.ª série) de 23 de janeiro, publicou os Centros de Tratamento prescritores e a gratuitidade dos produtos quando prescritos pelos mesmos (**Anexo 18**).

A Lista de Produtos Dietéticos com Carácter Terapêutico pode ser consultada em <https://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/comparticipacao-de-produtos-dieteticos.aspx>. A larga maioria dos doentes beneficiados são provenientes do PNRN.

3.2 Produtos dietéticos com carácter terapêutico

Os RN cujo diagnóstico implique o recurso a dieta restrita em proteínas como complemento terapêutico, beneficiam da comparticipação total de misturas de aminoácidos e de alimentos específicos que complementam a sua alimentação, tornando-a mais completa e diminuindo os riscos de défices nutricionais associados a regimes hipoproteicos. O Despacho n.º 14 319/2005 (2.ª série), publicado no DR n.º 123, de 29 de junho, definiu os erros congénitos do metabolismo e estabeleceu os produtos dietéticos que, com carácter terapêutico, são indicados para satisfazer as necessidades nutricionais destes doentes.

4

Resultados



4.1 Rastreio neonatal

Na Unidade de Rastreio Neonatal em 2021 foram estudados 79.217 recém-nascidos, com a distribuição temporal e regional descrita na [Tabela 6](#).

No âmbito do rastreio neonatal foram ainda efetuados estudos a bebés nascidos no estrangeiro, nomeadamente em países africanos, Angola e Moçambique, que foram contratualizados com Centros Médicos desses países. O rastreio de Anemia de Células Falciformes (Drepanocitose)

foi incluído, devido à alta incidência desta doença nessas regiões.

Os distritos de Lisboa e Porto contribuíram com 48,3% do total de nascimentos. Desde 2000 que se tem verificado um decréscimo na taxa de natalidade nacional, sendo 2021 o ano com o menor número anual de nascimentos. Os distritos de Bragança, Castelo Branco, Guarda, Vila Real e Portalegre são os distritos com menor número de nascimentos (menos de 1.000 por ano). Em média registaram-se 6.601 nascimentos por mês.

Tabela 6 – Distribuição dos recém-nascidos estudados por distrito e por mês, em 2021.

Distrito	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Total
Aveiro	276	283	305	314	329	345	337	327	360	302	280	345	3 803
Beja	76	69	106	80	81	72	80	104	107	108	91	83	1 057
Braga	393	419	517	433	508	495	492	553	539	472	501	511	5 833
Bragança	29	42	45	57	39	41	43	44	48	33	45	47	513
Castelo Branco	71	50	80	72	74	79	76	89	81	84	78	77	911
Coimbra	241	204	275	257	240	270	285	310	264	262	274	311	3 193
Évora	74	81	76	80	89	85	105	84	82	83	86	104	1 029
Faro	288	317	384	301	321	345	362	364	407	329	348	360	4 126
Guarda	52	34	51	56	48	41	67	60	60	50	57	69	645
Leiria	196	207	276	233	258	255	253	287	275	239	228	257	2 964
Lisboa	1 648	1 697	1 998	1 873	2 017	1 975	2 142	2 075	2 116	1 955	1 989	2 009	23 494
Portalegre	34	47	48	44	46	50	51	64	49	57	43	51	584
Porto	1 032	1 054	1 332	1 173	1 161	1 256	1 194	1 355	1 330	1 295	1 253	1 301	14 736
Madeira	134	106	148	143	144	145	137	152	129	168	140	144	1 690
Açores	175	151	184	151	153	155	180	173	197	160	177	147	2 003
Santarém	191	166	233	189	202	211	184	224	257	220	219	212	2 508
Setúbal	420	378	523	489	436	501	547	522	551	512	546	494	5 919
Viana do Castelo	113	94	114	91	86	118	111	123	122	118	104	129	1 323
Vila Real	68	64	95	75	76	88	74	64	92	67	73	85	921
Viseu	135	139	188	162	185	156	161	179	189	159	147	165	1 965
Total	5 646	5 602	6 978	6 273	6 493	6 683	6 881	7 153	7 255	6 673	6 679	6 901	79 217

Para além das amostras de rastreio dos recém-nascidos, foram recebidas mais 706 amostras, que dizem respeito às segundas amostras solicitadas pelos motivos apresentados na **Tabela 7**.

As amostras inadequadas englobam aquelas em que a quantidade de sangue enviada é insuficiente para análise ou em que algo aconteceu com o acondicionamento ou com o transporte até à sua receção na URN.

As restantes repetições foram solicitadas devido ao facto de serem casos com valores ligeiramente alterados ao rastreio e no qual foi necessário uma segunda amostra para esclarecer o resultado inicial do biomarcador dessa doença.

Para além destas repetições, existem ainda as amostras previstas no protocolo de colheitas dos recém-nascidos pré-termo com idade gestacional ≤ 32 Semanas e/ou um peso ≤ 1.500 gr. Para evitar falsos negativos no rastreio, em maio de 2021, foi revisto e aprovado um novo protocolo para o rastreio do Hipotiroidismo Congénito nestes recém-nascidos, considerando a imaturidade do seu eixo hipotálamo-hipofisário:

- Para todos os recém-nascidos pré-termo referidos (**Tabela 8**):
 - Primeira amostra, entre o 3º e o 6º dia de vida
 - Segunda amostra, duas semanas após o nascimento (entre o 14º e o 15º dia)
 - Terceira amostra, à quarta semana (entre o 28º e 30º dia)
- No caso de recém-nascidos ≥ 27 e ≤ 32 semanas IG:
 - Quarta amostra, às 36S IG ou no momento da alta (o que ocorrer primeiro)
- No caso de recém-nascidos < 27 semanas IG:
 - Quarta amostra, às 32S IG
 - Quinta amostra, às 36S IG ou no momento da alta (o que ocorrer primeiro)

Se idade gestacional > 32 semanas:

O procedimento é semelhante para todos os recém-nascidos, excetuando-se os que têm peso nascimento < 1500 gr e situações clínicas que devem ser especificadas, tais como atraso no contacto com aminoácidos (via entérica ou parentérica), trissomia 21 ou RN gravemente doente.

Tabela 7 – Total de testes de rastreio e de repetições realizados em 2021.

Total de testes de rastreio recebidos	Motivos das repetições					Total de amostras analisadas (n)
	Alteração dos biomarcadores 24 Doenças Hereditárias do Metabolismo (n)	Alteração dos biomarcadores Hipotiroidismo Congénito (n)	Alteração dos biomarcadores Fibrose Quística (n)	Total de pedido de repetições nas 26 Patologias Rastreadas (n)	Amostras inadequadas sangue insuficiente ou molhadas (n)	
79.217	87	65	214	366	340	79.923

Tabela 8 – Protocolo para o rastreio do Hipotiroidismo Congénito em recém-nascidos pré-termo com idade gestacional ≤ 32 Semanas e/ou um peso ≤ 1.500 gr, revisto e aprovado em 2021

Idade gestacional (IG)	Realização do diagnóstico precoce (dias de vida e idade gestacional corrigida)	
IG >32 sem e PN < 1500 g	> 48 h de vida	D14–15 de vida
IG >32 sem e PN >1500 g	> 48 h de vida (mesmo sem Alimentação Entérica Total)	> 48h de Alimentação Entérica Total ou Nutrição Parentérica

4.2 Doenças Hereditárias do Metabolismo

Este ano foram diagnosticados **42 recém-nascidos com Doenças Hereditária do Metabolismo**, conforme referido na [Tabela 9](#). Nesta tabela é apresentada também a distribuição por distrito e o respetivo Centro de Tratamento. Através do rastreio neonatal, para além destes casos, foram ainda identificados **1** caso de mãe com Doença Hereditária do Metabolismo e **6** com défice materno de vitamina B12.

O método laboratorial, assim como os *cut-offs* dos biomarcadores e critérios bioquímicos para o rastreio das diversas doenças rastreadas estão definidos e podem ser consultados no artigo publicado em 2010: *Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcão A, Fonseca H, Bogas M, Osório RV. Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. J Inherit Metab Dis. 2010 Dec;33 Suppl 3:S133-8. doi: 10.1007/s10545-010-9048-z.*

Este ano a prevalência ao nascimento encontrada para as 42 DHM identificadas foi de **1:1.886**.

A comunicação de resultados positivos aos Centros de Tratamento foi efetuada em média aos **9 dias** de vida dos recém-nascidos e o início de tratamento foi efetuada no dia da referenciação ou eventualmente no dia seguinte.

O défice de MCAD, doença da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos, compreendeu **57% dos casos positivos** (24 do total de 42), mantendo-se como a patologia mais comum entre as DHM rastreadas.

As duas hiperfenilalaninemias (HPhe) moderadas referidas na [Tabela 9](#) são casos que ao rastreio e posteriormente na amostra de confirmação revelaram valores de fenilalanina $>150\mu\text{M}$ e $<360\mu\text{M}$, assim como, uma razão de fenilalanina/tirosina superior a 1,5. Estes bebés são enviados aos respetivos Centros de Referência para avaliação.

Se nos controlos periódicos e após a diversificação alimentar, com conseqüente aumento do aporte proteico, se verificar que os valores de fenilalanina são superiores a $360\mu\text{M}$ (6 mg/dL), estes bebés são considerados Fenilcetonúricos (PKU) e iniciam tratamento dietético com restrição em fenilalanina.

Foi detetado um caso de défice de β -Cetotiolase (caso n.º 7), enzima comum à degradação do aminoácido isoleucina e da formação de corpos cetónicos. Trata-se de uma Acidúria Orgânica muito rara, autossómica recessiva, devida a variantes patogénicas no gene ACAT1. O RN encontrava-se ainda assintomático. Esta patologia não está incluída no painel das doenças rastreadas no PNRN, mas pode

Tabela 9 – Doenças Hereditárias do Metabolismo identificados no rastreio neonatal em 2021.

N.º doente	Patologia	Data Nascimento	Género	Início Tratamento	Clínica ao rastreio	Distrito	Centro de Tratamento
1	Tirosinemia tipo	27-12-2020	M	2x*	Assintomático	Lisboa	CHLC-HDE
2	3-MCC	16-01-2021	M	2x*	Assintomático	Lisboa	CHLC-HDE
3	MCAD	25-01-2021	F	4D	Assintomático	Coimbra	CHUC-HP
4	MCAD	04-02-2021	M	7D	Assintomático	Aveiro	CHUSJ-HSJ
5	MADD-like	08-02-2021	M	2x*	Assintomático	Leiria	CHULN-HSM
6	MCAD	21-02-2021	F	9D	Assintomático	Faro	CHULN-HSM
7	β-Cetotiolase	08-03-2021	M	2x*	Assintomático	Porto	CHUSJ-HSJ
8	PKU	10-03-2021	M	8D	Assintomático	Setúbal	CHULN-HSM
9	PKU	16-03-2021	F	2x*	Assintomático	Coimbra	CHUC-HP
10	MCAD	02-04-2021	F	7D	Assintomático	Setúbal	CHULN-HSM
11	MCAD	11-05-2021	M	6D	Internado	Porto	CHUP-CMIN
12	MCAD	14-05-2021	M	12D	Assintomático	Lisboa	CHULN-HSM
13	MCAD	14-05-2021	F	12D	Assintomático	Porto	CHVNGE-HVNG
14	MCAD	25-05-2021	F	10D	Assintomático	Bragança	CHUSJ-HSJ
15	Défice OCT	26-05-2021	F	2x*	Assintomático	Aveiro	CHUC-HP
16	MCAD	27-05-2021	F	11D	Assintomático	Aveiro	CHUC-HP
17	MCAD	06-06-2021	F	12D	Assintomático	Porto	CHUP-CMIN
18	MCAD	11-06-2021	F	10D	Assintomático	Lisboa	CHULN-HSM
19	MCAD	19-06-2021	M	10D	Assintomático	Aveiro	CHUC-HP
20	PKU	24-06-2021	F	CTT >1M	Assintomático Irmã com PKU	Lisboa	CHULN-HSM
21	MCAD	11-07-2021	F	10D	Assintomático	Évora	CHULN-HSM
22	VLCAD	14-08-2021	M	7D	Internado CPK 15000	Porto	CHUP-CMIN
23	MCAD	15-08-2021	M	12D	Assintomático	Leiria	CHUC-HP
24	MCAD	22-08-2021	M	11D	Assintomático	Faro	CHLC-HDE
25	MCAD	02-09-2021	M	5D	Assintomático	Beja	CHULN-HSM
26	3-MCC	14-09-2021	M	8D	Assintomático	Lisboa	CHULN-HSM
27	HPhe	16-09-2021	F	2x*	Assintomático	Porto	CHUSJ-HSJ
28	MCAD	18-09-2021	M	11D	Assintomático	Évora	CHULN-HSM
29	PKU	25-09-2021	F	11D	Assintomático	Braga	CHUSJ-HSJ
30	MCAD	28-09-2021	M	13D	Assintomático	Beja	CHULN-HSM
31	MCAD	28-09-2021	F	16D	Assintomático	Setúbal	CHULN-HSM
32	Leucinose	07-10-2021	F	5D	Internado Coma metabólico	Beja	CHULN-HSM
33	PKU	08-10-2021	M	7D	Assintomático	Porto	CHUP-CMIN
34	MCAD	29-10-2021	F	12D	Assintomático	Viana do Castelo	CHUSJ-HSJ
35	MCAD	05-11-2021	F	13D	Assintomático	Santarém	CHULN-HSM
36	LCHAD	08-11-2021	F	9D	Fenda lábio HELLP (mãe)	Lisboa	CHLC-HDE
37	HPhe	10-11-2021	F	5D	Assintomático Irmã com HPhe	Braga	CHUP-CMIN
38	MCAD	19-11-2021	M	4D	Assintomático	Beja	CHULN-HSM
39	MCAD	08-12-2021	M	7D	Assintomático	Leiria	CHUC-HP
40	MCAD	18-12-2021	F	5D	Assintomático	Lisboa	CHULN-HSM
41	MADD	19-12-2021	F	10D	Assintomático	Porto	CHUP-CMIN
42	PKU	22-12-2021	M	8D	Assintomático	Porto	CHUSJ-HSJ

CHUSJ-HSJ): Centro Hospitalar Universitário de São João – Hospital de São João; CHULN-HSM: Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria; CHLC-HDE: Centro Hospitalar Lisboa Central – Hospital Dona Estefânia; CHUP-CMIN: Centro Hospitalar Universitário do Porto – Centro Materno Infantil do Norte; CHUC-HP: Centro Hospitalar Universitário de Coimbra – Hospital Pediátrico; * iniciou terapêutica após repetição do teste

ser identificada como diagnóstico diferencial no perfil anormal das acilcarnitinas.

O défice de OCT (caso n.º 15) detetado ao rastreio, embora não fazendo parte do painel das doenças do Ciclo da Ureia rastreáveis, pode ser identificada no diagnóstico diferencial deste grupo de patologias devido à alteração do valor da citrulina.

Três RN estavam internados na altura do diagnóstico:

- caso n.º 11 (Défice de MCAD) em D2 de vida apresentou hipotonia e letargia, sem hipoglicemia. Rastreio séptico negativo. Cumpriu antibioterapia endovenosa. Recuperação completa.
- caso n.º 22 (Défice de VLCAD) sintomas inespecíficos no período neonatal, CPK aumentada de 15000. Resolução com fluidoterapia endovenosa.
- caso n.º 32 (Leucínose) coma metabólico no período neonatal. Recuperação com método dialítico.

Observaram-se **dois casos falsos positivos**: um caso com hipertirosinemia que se revelou transitória, num RN prematuro com quadro séptico e atingimento hepático e um caso com aumento da excreção de ácido metilmalónico, num recém-nascido pré-termo com idade gestacional de 24 semanas, falecido no decurso de um quadro séptico. Em ambos não foram detetadas variantes genéticas causadoras das patologias suspeitas. Não houve registo de óbitos nas crianças detetadas com Doença Hereditária do Metabolismo (DHM) ao rastreio.

Nos doentes em que o data de início de tratamento na [Tabela 9](#) é referida com asterisco (*), correspondem àqueles em que o tratamento só foi iniciado após confirmação do diagnóstico, numa segunda colheita de sangue (14 RN/33,3%).

Falsos positivos de causa materna

Este ano foram identificados **7 casos falsos positivos** de rastreio neonatal devido a alterações metabólicas secundárias no RN e que levaram ao diagnóstico de uma mãe com DHM (défice de 3-metilcrotonil CoA carboxilase). Este caso foi orientado para consulta de DHM de adultos. Em 6 mães foi detetado défice de vitamina B12 secundário a veganismo.

4.3 Hipotiroidismo Congénito (HC)

O rastreio de HC é executado utilizando a TSH como marcador primário.

Para casos com valores superiores ao *cut-off* de 10mU/L realiza-se um second-tier test determinando a T4 total (tiroxina). Nos casos em que o valor de T4 total esteja superior ao valor de referência (9,5µd/dL), o caso é considerado normal. Caso contrário é solicitada uma nova amostra de sangue para avaliação, procedimento semelhante ao efetuado nos casos com TSH entre 20 - 40mU/L. Nos casos em que a TSH apresente ao rastreio um valor superior a 40mU/L o doente é encaminhado de imediato para um Centro de Tratamento.

Na [Figura 1](#) encontra-se representado o algoritmo atualmente utilizado no rastreio neonatal do Hipotiroidismo Congénito.

Para evitar falsos negativos no rastreio, em maio de 2021, o protocolo de colheitas dos recém-nascidos pré-termo com idade gestacional (IG) ≤32 Semanas e/ou um peso ≤1.500 gr., foi revisto. Foi assim aprovado um novo protocolo para o rastreio do Hipotiroidismo Congénito nestes recém-nascidos, considerando a imaturidade do seu eixo hipotálamo-hipofisário ([Tabela 10](#)).

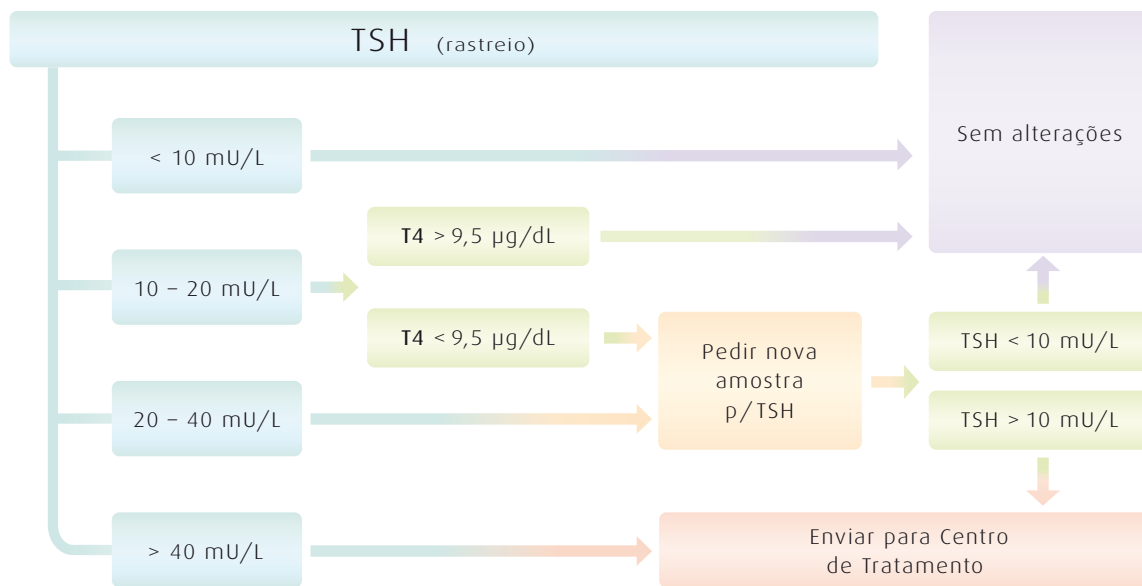


Figura 1 – Algoritmo utilizado no rastreamento neonatal do Hipotireoidismo Congénito.

Tabela 10 – Rastreamento neonatal do Hipotireoidismo Congénito, pelo protocolo revisto em 2021.

Idade gestacional (IG)	Realização do diagnóstico precoce (dias de vida e idade gestacional corrigida)				
	D3-6 de vida	D14-15 de vida	D28-30 de vida	32 sem IC	36 sem IC
IG < 27 sem	D3-6 de vida	D14-15 de vida	D28-30 de vida	32 sem IC	36 sem IC
IG > 27 sem < 30 sem	D3-6 de vida	D14-15 de vida	D28-30 de vida	36 sem IC	x
IG > 30 sem < 32 sem	D3-6 de vida	D14-15 de vida	36 sem IC	x	x

Este ano identificaram-se alterações em 42 casos, destes foram identificados 35 casos de Hipotireoidismo Congénito. Na Tabela 11 é apresentada a distribuição por distrito, Centro de Tratamento, assim como os valores de TSH e T4 total na amostra de rastreio.

Igualmente, a URN está a implementar um estudo das variantes genéticas associadas ao Hipotireoidismo Congénito, no sentido da distinção entre diferentes formas de Hipotireoidismo, com consequente melhoria da qualidade do seguimento e aconselhamento dos afetados e suas famílias.

Os casos positivos ao rastreio foram enviados para o Centro de Tratamento mais próximo da área de residência, embora seja dada aos pais a possibilidade de serem acompanhados numa unidade de saúde da sua preferência. A comunicação dos resultados aos Centros de Tratamento ocorreu em média aos 9 dias de vida do bebé.

Todos os casos referidos na Tabela 11 estão em tratamento, mas em três casos o diagnóstico definitivo ainda se encontra em avaliação.

Registaram-se ainda mais 8 casos enviados para Centro de Tratamento, que vieram a confirmar tratar-se de Hipotireoidismo transitório: seis devido à

Tabela 11 – Casos de Hipotiroidismo Congénito rastreados em 2021.

N.º doente	Data Nascimento	Género	Início Tratamento	TSH N: <10mU/L	T4 N: >9,5µg/dL	Distrito	Centro de Tratamento	OBS.
1	27/11/2020	M	36S	2,0/1,2/4,2	15,2/8,4/7,0	Viana do Castelo	H.Viana Castelo	
2	18/12/2020	F	38S+6D	20,6/12,5/6,9	15,6/10,5/10,0	Porto	CHVNGE-HG	
3	29/01/2021		40S	20,7/21,5/15,8	14,0/17,0/9,9	Coimbra	CHUC-HP	
4	11/02/2021	M	37S	3,7/2,7/4,2 >1M	14,9/13,8/6,9	Porto	CHUP-CMIN	
5	19/02/2021	F	41S	264,9	2,7	Viseu	CHUC-HP	
6	07/03/2021	M	26S+5D	2,8/2,4/80,4	4,0/9,1/3,9	Lisboa	CHULN-HSM	Gr prematuro
7	12/03/2021	M	41S	129,5	9,5	Braga	CHUSJ-HSJ	
8	13/3/2022	F	39S+2D	5,9/>300	9,7/	Lisboa	CHULN-HSM	Falso negativo
9	22/03/2021	F	28S+5D	1,6/1,9/4,2/4,9	8,1/8,6/6,9/10	Lisboa	CHLO-HSFX	Em avaliação
10	02/04/2021	M	37S	86,6	2,0	Lisboa	CHULN-HSM	
11	06/04/2021	M	31S	5,2/7,6/7,9	11,3/7,6/6,7	Lisboa	CHULN-HSM	Gr prematuro
12	12/04/2021	F	32S+1D	5,7/24,8/145,0	5,3/4,0/0,4	Coimbra	CHUC-HP	Gr prematuro
13	25/04/2021	M	40S+2D	129,9	5,9	Setúbal	CHULN-HSM	Irmão com HC
14	06/05/2021	F	39S+2D	30,5/56,2	14,9/8,3	Lisboa	CHULN-HSM	
15	21/06/2021	F	38S+5D	272,0	2,8	Lisboa	CHULN-HSM	
16	29/06/2021	F	34S+3D	179,5	5,0	Santarém	CHULN-HSM	
17	03/07/2021	F	40S	22,2/40,9	11,4/8,0	Lisboa	CHULN-HSM	Em avaliação
18	08/07/2021	F	40S	17,1/4,7/6,8	11,7/7,1/11,1	Guarda	CHUC-HP	
19	29/07/2021	F	38S+2D	294,0	4,6	Braga	CHUSJ-HSJ	Tiroide ectópica
20	02/08/2021	M	40S+5D	195,6	3,5	Santarém	CHUC-HP	
21	28/08/2021	M	39S+5D	121,3	4,2	Porto	CHUP-CMIN	
22	31/08/2021	F	38S+6D	10,4/68,5	7,0/0,8	Braga	CHUSJ-HSJ	Disormonogénese provável
23	16/09/2021	M	29S+4D	6,8/38,2/147,2	6,8/5,1/3,2	Lisboa	CHULN-HSM	Gr prematuro
24	17/09/2021	M	24S	1,4/2,7/31,2	1,7/6,4/6,6	Évora	CHULN-HSM	Gr prematuro
25	20/09/2021	F	36S	34,1/29,2	7,5/7,2	Viana Castelo	CHUSJ-HSJ	Tiroide sublingual
26	22/09/2021	F	29S+6D	0,9/2,2/8,1	3,6/4,9/8,7	Lisboa	CHULN-HSM	Em avaliação
27	28/09/2021	M	36S+6D	17,3/6,1 >1M	6,9/ 8,3	Setúbal	CHULN-HSM	
28	12/10/2021	F	41S+2D	269,8	2,8	Braga	CHUSJ-HSJ	Agénese tiroide
29	26/10/2021	M	39S+1D	28,3/17,6/24,2	13,0/9,8/14,2	Braga	CHUSJ-HSJ	Atrofia da tiroide
30	27/10/2021	M	37S	13,9/147,7	11/12	Porto	CHUSJ-HSJ	Síndrome polimalformativo
31	12/11/2021	F	39S	414,5	5,0	Lisboa	CHULN-HSM	
32	15/11/2021	M	41S	25,7/31,9	5,6/4,7	Aveiro	CHVNGE-HG	
33	02/12/2021	F	41S	93,1	6,5	Leiria	CHUC-HP	
34	08/12/2021	F	33S+2D	201,6	8,5	Setúbal	CHULN-HSM	
35	13/03/2021	F	39S+5D	5,9/300	9,7	Lisboa	CHULN-HSM	internado na neo

* Valor de referência da TSH para recém-nascidos de termo; Gr prematuro – grande prematuro (protocolo dos grandes prematuros). T21 – trissomia 21. CHSJ-HSJ: Centro Hospitalar Universitário de São João – Hospital de São João; CHLN-HSM: Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria; CHVNGE-HG: Centro Hospitalar Vila Nova Gaia Espinho – Hospital de Gaia; CHUP-CMIN: Centro Hospitalar Universitário do Porto – Centro Materno Infantil do Norte; CHUC-HP: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospital Pediátrico; CHLO-HSFX: Centro Hospitalar Lisboa Ocidental – Hospital São Francisco Xavier

grande prematuridade, um filho de mãe com Doença de Graves e um RN com cromossomopatia.

Houve um caso falso negativo, com valores normais de TSH ao rastreio, efetuado no 5.º dia de vida (caso n.º 8). Nesta altura o RN estava hospitalizado e sob terapia antibiótica endovenosa. Este bebé recorreu ao Serviço de Urgência, com um mês de idade, por hipotonia e dificuldades alimentares. No estudo etiológico foi repetido o TSH que revelou valores superiores a 300mU/L.

Este ano, a incidência encontrada para esta patologia foi de 1:2.263.

Vinte e dois recém-nascidos só iniciaram tratamento com L-tiroxina, após uma segunda e terceira colheitas com repetição do doseamento da TSH e da avaliação da T4 total.

O rastreio do Hipotiroidismo Congénito utilizando a TSH como marcador primário não contempla o Hipotiroidismo Central, para isso teríamos que usar também a T4 total como marcador primário.

Em cerca de 10% dos casos o HC está associado a malformações.

Na altura da comunicação do resultado, a grande maioria estava assintomático. No entanto registou-se um síndrome polimalformativo (caso 30) e um RN internado.

Um caso tinha irmão afetado com HC. As formas de HC de causa genética representam 10-15% do hipotiroidismo congénito permanente.

4.4 Fibrose Quística (FQ)

No final de 2018, a FQ foi oficialmente incluída no PNRN, após o estudo-piloto realizado (2013-2018) e publicado por A Marcão, C Barreto, L Pereira, L Guedes Vaz, J Cavaco, A Casimiro, M Félix, T Reis Silva, T Barbosa, C Freitas, S Nunes, V Felício, L Lopes, M Amaral, L Vilarinho, * **Cystic Fibrosis Newborn Screening in Portugal: PAP Value in Populations with Stringent Rules for Genetic Studies**. *Int. J. Neonatal Screen.* 2018, 4, 22

Com base neste estudo, foi ajustado o algoritmo nacional para o rastreio da FQ (**Figura 2**), que utiliza numa primeira análise a determinação da tripsina imuno-reativa (IRT). Nas amostras em que este parâmetro é superior a 65mg/dL, a determinação do PAP (proteína associada à pancreatite) é utilizado como biomarcador secundário. É solicitada uma 2.ª amostra, caso o PAP apresente valores >1,6 mg/dL. Nas 2.ªs amostras em que o valor de IRT é superior a 50mg/dL o RN é encaminhado para o Centro de Tratamento.

Nos Centros de Tratamento, após uma avaliação clínica, estes RN efetuaram prova de suor e, nos casos selecionados, o estudo genético respetivo.

Foram orientados para os Centros de Referência para o Tratamento de FQ **26** RN com alterações no rastreio da FQ e confirmados **quatro** casos. Um RN com *ileum* meconial revelou tratar-se de um falso negativo. Assim, este ano foram diagnosticados **cinco** casos de FQ e a incidência encontrada para esta patologia foi de **1:15.843** (**Tabela 12**).

O risco de rastreios falsos negativos existe, uma vez que nos casos de FQ com *ileum* meconial o IRT pode apresentar valores normais, pelo que, sempre que haja suspeita clínica de FQ, deve-se prosseguir com investigação diagnóstica. Foi o

caso do RN n.º 1 com IRT de 35ng/mL (*cut-off* > 65ng/mL); este RN efetuou um diagnóstico pré-natal de *ileus* meconial e atresia intestinal, confirmados após o nascimento, e cujo estudo revelou 2 variantes patogénicas no gene *CFTR*.

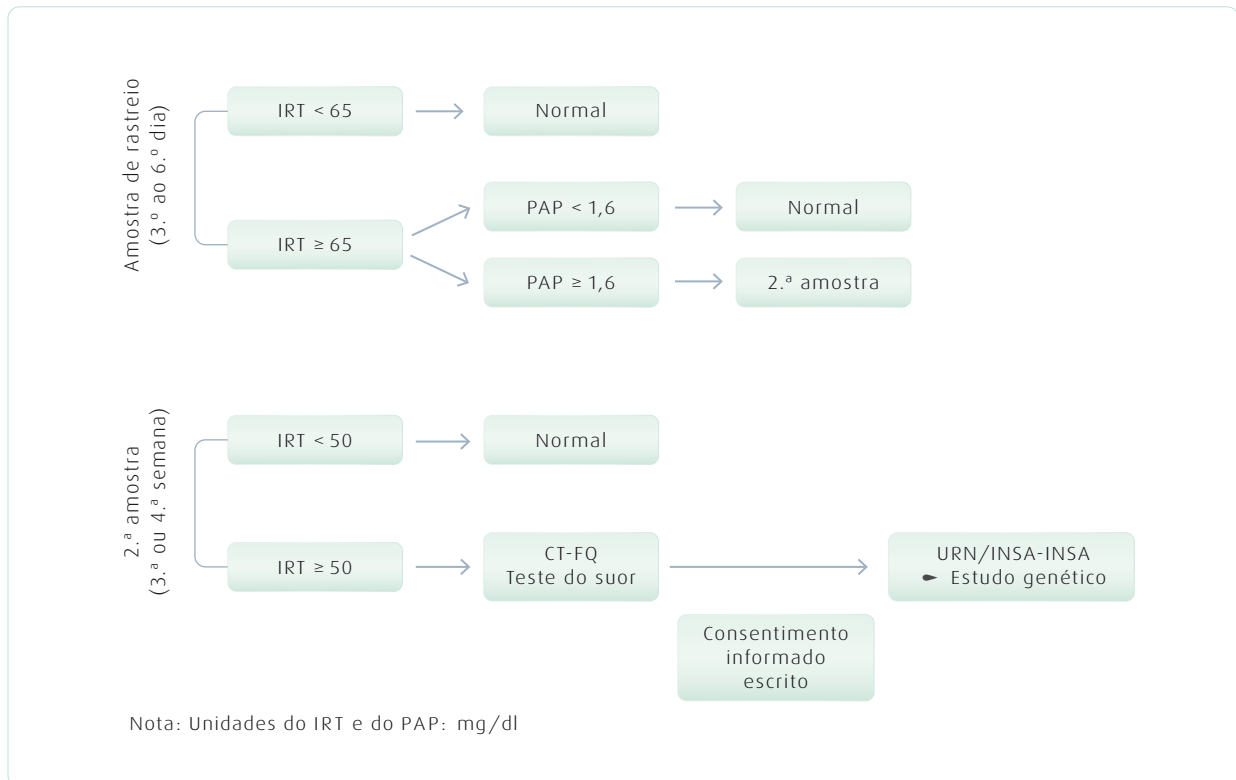


Figura 2 – Algoritmo utilizado no rastreio da Fibrose Quística em Portugal.

Tabela 12 – Casos de Fibrose Quística enviados para Centro de Tratamento em 2021.

RN n.º	Data nascimento	Distrito	Centro de Tratamento	Sexo	IRT(ng/mL)	PAP(ng/mL)	IRT(ng/mL)	Observações
1	23/02/2021	Porto	CHUSJ-HSJ	F	35	>8,8		Falso negativo
2	06/07/2021	Setúbal	CHULN-HSM	F	137	>8,8	141	–
3	27/07/2021	Braga	CHUSJ-CHSJ	M	90	6,6	58	–
4	30/09/2021	Lisboa	CHULN-HSM	F	156	>8,8	228	–
5	10/11/2021	Lisboa	CHULN-HSM	F	208	8,6	78	–

IRT-Tripsina imunorreativa; PAP-Proteína associada à pancreatite; ND – não determinado; CHSJ-HSJ: Centro Hospitalar Universitário de São João – Hospital de São João; CHUP-CMIN: Centro Hospitalar Universitário do Porto – Centro Materno Infantil do Norte; CHLN-HSM: Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria; CHLC-HDE: Centro Hospitalar Lisboa Central – Hospital Dona Estefânia; CHUC-HP: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospital Pediátrico; HDES: Hospital Divino Espírito Santo, Açores

4.5 Drepanocitose

A incidência da Drepanocitose na Europa tem sofrido alterações devido aos movimentos populacionais provenientes de regiões onde a doença é muito frequente. Esta doença tornou-se um problema de Saúde Pública e um desafio para os sistemas de saúde europeus. A Inglaterra foi o primeiro país Europeu a introduzir o rastreio neonatal da Drepanocitose à escala nacional e posteriormente, foi alargado ao Reino Unido. Malta, Espanha e Países Baixos também já incluíram o rastreio neonatal da Drepanocitose no seu painel de doenças rastreadas a nível nacional.

Por outro lado, e tendo em consideração a concentração de imigrantes, têm-se verificado a inclusão da Drepanocitose como rastreio regional em mais alguns países europeus. Na Bélgica, o rastreio é realizado apenas nas regiões de Bruxelas e Liège, na Alemanha é realizado nas regiões de Berlim, Hamburgo e sudoeste da Alemanha. Em Itália, é realizado o rastreio universal na região de Padova-Monza, enquanto que em Novara, Ferrara e Modena o rastreio é realizado, mas de forma direcionada. Isto também se verifica na Irlanda e em França, onde o rastreio neonatal da Drepanocitose a nível nacional de forma direcionada, e voluntariamente no caso irlandês.

Também em Portugal, o fluxo migratório fez com que o peso da doença tenha vindo a aumentar, e além dos imigrantes provenientes de África e América Latina, também o Sudoeste asiático tem contribuído para o aumento de imigrantes em Portugal e conseqüentemente para a disseminação de hemoglobinopatias como é o caso da Drepanocitose.

O rastreio neonatal de uma patologia exige a existência no Serviço Nacional de Saúde de Centros de Tratamento com consulta especializada, neste caso de Hematologia-Pediátrica. Assim, foram selecionados quatro Centros de Tratamento que cumpriam essa exigência: o Hospital Fernando Fonseca (Dra Cristina Trindade Dra Teresa Faria), o Hospital Santa Maria – Centro Hospitalar Lisboa-Norte (Dra Anabela Ferrão), o Hospital D. Estefânia – Centro Hospitalar Lisboa-Central (Dra Paula Kjöllerstrom) e o Hospital Garcia da Orta (Dr. João Franco e Dra Sofia Fraga).

Estudo-piloto do rastreio da Drepanocitose no Programa Nacional de Rastreio Neonatal

Em março de 2021, e após o parecer favorável da Comissão de Ética do Hospital Fernando da Fonseca (Amadora-Sintra), deu-se início ao rastreio da Drepanocitose nos recém-nascidos deste Hospital. Esta colaboração foi baseada no historial do Hospital Fernando da Fonseca tendo em conta o elevado número de pessoas com raízes do continente Africano a residir na área de influência deste Hospital.

O estudo-piloto para o rastreio neonatal da Drepanocitose teve o parecer favorável da Comissão de Ética para a Saúde do INSA e no início do mês de maio, a URN começou o referido estudo, numa primeira fase nos distritos de Lisboa e Setúbal, para posteriormente ser alargado a nível nacional. Pretende-se estudar 100.000 recém-nascidos no espaço temporal de 1 a 2 anos e os principais objetivos deste estudo são:

1. Determinar a prevalência ao nascimento da Drepanocitose em Portugal;
2. Avaliar a estratégia para integrar o rastreio da Drepanocitose no painel das doenças sistemati-

camente rastreadas do Programa Nacional de Rastreio Neonatal, com a metodologia adequada, testada e adaptada à realidade portuguesa.

Outro aspeto tido em consideração foi a criação de um folheto informativo para os pais (**Anexo 14**) que é fornecido nas consultas de vigilância da gravidez ou na altura do nascimento do bebé, onde consta a apresentação do estudo-piloto do rastreio da Drepanocitose, informação sobre a doença e também os contactos tanto da unidade laboratorial que executa o estudo-piloto e da própria Associação Portuguesa de Pais e Doentes com Hemoglobinopatias que apoia a realização deste estudo.

Método utilizado

Optou-se pela eletroforese capilar – *Sebia Capillarys® neonat fast automated system* – por se tratar de uma metodologia validada internacionalmente para a realização deste rastreio. Trata-se de um método que permite identificar hemoglobina S, bem como outras formas de hemoglobinas associadas a síndromes drepanocíticas graves e que, de acordo com as recomendações internacionais, deverão também ser identificadas no rastreio neonatal. São exemplos concretos as hemoglobinas C e D, prevalentes em populações do norte de África e da região mediterrânica, com estreitas relações com a população portuguesa.

Esta técnica já era utilizada nesta Unidade desde 2014, com bons resultados, no âmbito da prestação de serviços que o INSA está a disponibilizar a vários países africanos. Atualmente, com o lançamento do *Capillarys 3 DBS* que tal como o seu antecessor é um instrumento que efetua a eletroforese de forma totalmente automatizada, a partir de sangue seco colhido em cartão de *Guthrie*, mas que agora permite a análise de amostras em micro-

placas e utiliza 12 capilares para realizar múltiplas separações eletroforéticas em simultâneo, com elevado rendimento (>70 amostras/hora) e com capacidade para processamento autónomo até 768 amostras.

Resultados

De maio a dezembro deste ano, nos distritos de Lisboa e Setúbal foram rastreados **21.731 RN** e identificados **22 casos de Drepanocitose** com uma **prevalência ao nascimento de 1: 988**. Foram detetados **557 portadores**, não reportados. Todos os casos positivos do rastreio foram devidamente reportados a um dos quatro Centros de Tratamento definidos para avaliação clínica, confirmação do resultado do rastreio e acompanhamento do doente em causa. Nos casos em que se obteve um perfil de hemoglobinas alterado como consequência de transfusão de sangue realizada antes da colheita para o rastreio neonatal, os pais foram notificados para efetuar nova colheita 4 meses após a data da última transfusão de sangue.

A elevada prevalência ao nascimento desta doença é justificada pelo facto de estarmos perante uma população que ao longo dos anos tem estado sujeita a um aumento de imigrantes e consequentemente tem originado grandes comunidades nos distritos de Lisboa e Setúbal em que os cruzamentos são muito comuns dentro dessas comunidades e como tal, a probabilidade de surgirem casos positivos de Drepanocitose também seja superior nessas mesmas comunidades.

4.6 Apreciação global

O número de casos confirmados em 2021, assim como os respetivos Centros de Tratamento para o qual foram enviados, estão referidos na [Tabela 13](#) e a respetiva prevalência ao nascimento na [Tabela 14](#).

A idade de início de tratamento está diretamente relacionada com a idade na altura da colheita da amostra de sangue e com a eficiência do rastreio, sendo por isso um indicador muito importante num programa de rastreio neonatal ([Figura 3](#)).

Atendendo a que a colheita deve ser efetuada entre o 3.º e o 6.º dia de vida, podemos verificar que a idade dos recém-nascidos na altura da colheita cumpriu na grande maioria dos casos o recomendado. Devido à pandemia da COVID-19, à semelhança do ano anterior, registou-se um au-

mento do número de colheitas realizadas entre o 2.º e o 3.º dia de vida do bebé, (mínimo de 36h de alimentação em vez das recomendadas 48h). Este facto deveu-se à dificuldade de acessibilidade em alguns Centros de Saúde para efetuar as colheitas do “teste do pezinho” e dos recém-nascidos efetuarem esta colheita na altura da alta hospitalar. Notou-se também um ligeiro decréscimo do número de colheitas após o 7.º dia relativamente ao ano anterior como pode ser observado.

A colheita deve ser idealmente efetuada ao 3.º dia de vida para que o diagnóstico seja tão precoce quanto possível. Este dia nem sempre é fácil de cumprir pois depende de diversos fatores nomeadamente da idade gestacional do bebé, do tipo de parto, do estado de saúde de ambos (mãe e bebé), entre outros.

Tabela 13 – Distribuição global dos casos rastreados por local de tratamento.

Doenças	N.º de casos	Local de Tratamento				
		Porto	Lisboa	Coimbra	Madeira	Açores
Hipotiroidismo Congénito	35	12	17	6	0	0
24 Doenças Hereditárias do Metabolismo	42	14	21	7	0	0
Fibrose Quística	5	2	3	0	0	0
Total	82	28	41	13	0	0

Tabela 14 – Incidência anual das doenças rastreadas.

Recém-nascidos estudados	Doença	N.º de casos	Incidência
79,217	Hipotiroidismo Congénito	35	1:2.263
79.217	Doenças Hereditárias do Metabolismo	42	1:1.886
79.217	Fibrose Quística	5	1:15.843

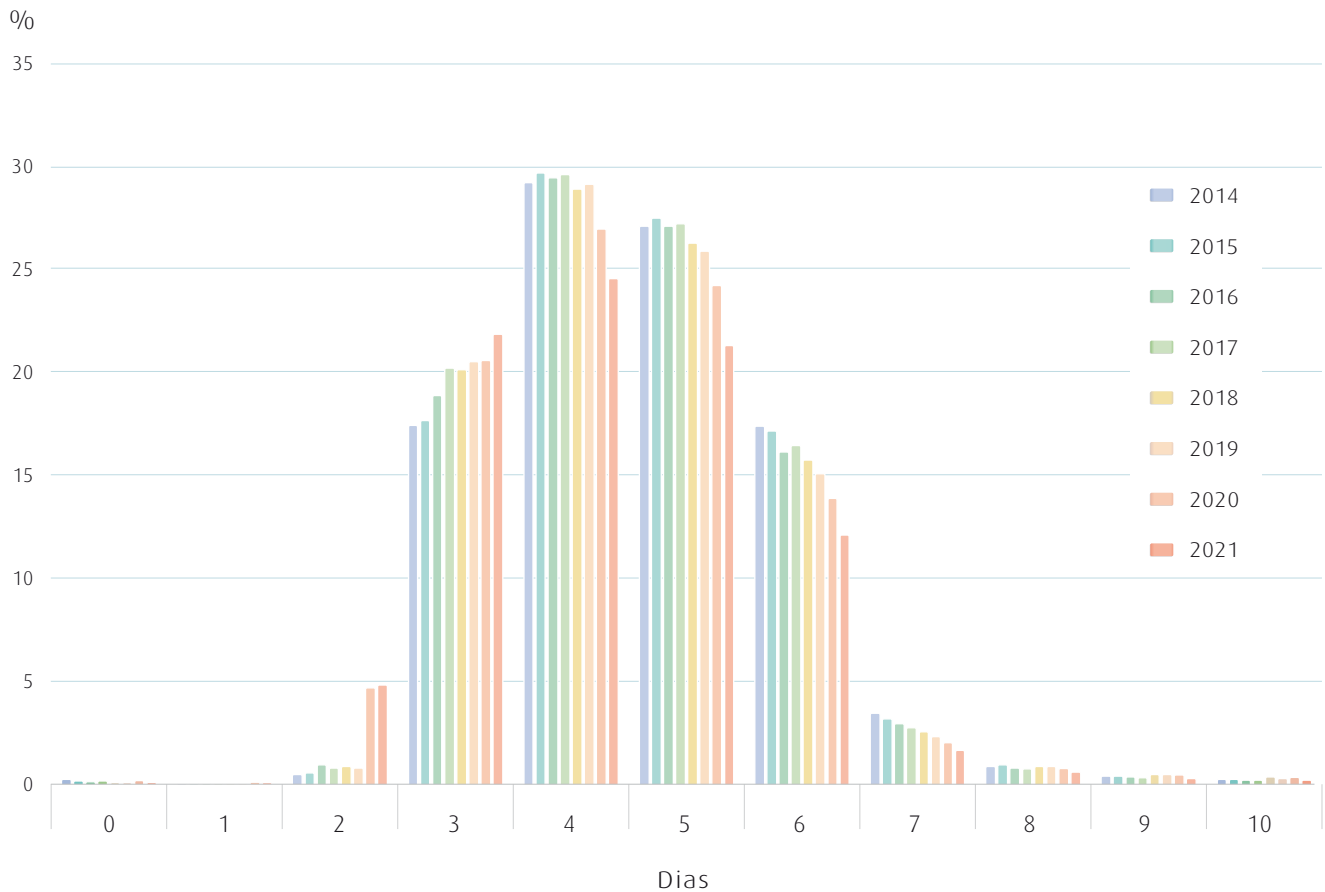


Figura 3 – Idade do recém-nascido na altura da colheita.

Na **Figura 4** está representado o número de dias decorridos entre a colheita e a receção das fichas no secretariado da Unidade de Rastreio Neonatal. Tal como no ano anterior, verificamos que este tempo que medeia entre a colheita e a receção da amostra ainda é por vezes longo. Este indicador continua a ser de grande preocupação uma vez que depende dos mais variados fatores, tais como os locais de colheita não enviarem as amostras diariamente ou até mesmo alguns locais de colheita não asseguram o envio deixando o mesmo ao cuidado dos pais e do próprio serviço dos CTT – Correios de Portugal.

Até 2004, a idade recomendada para a colheita de sangue era entre o 4.º e o 7.º dia de vida, com o alargamento do rastreio a outras doenças hereditárias do metabolismo, passou a ser recomendada a colheita entre o 3.º e o 6.º dia. Esta alteração contribuiu para a melhoria da média de idade do recém-nascido na altura em que é comunicado o resultado aos Centros de Tratamento. Este indicador tem-se mantido estável, sendo que este ano a média para os casos positivos foi de 9,3 dias (**Figura 5**).

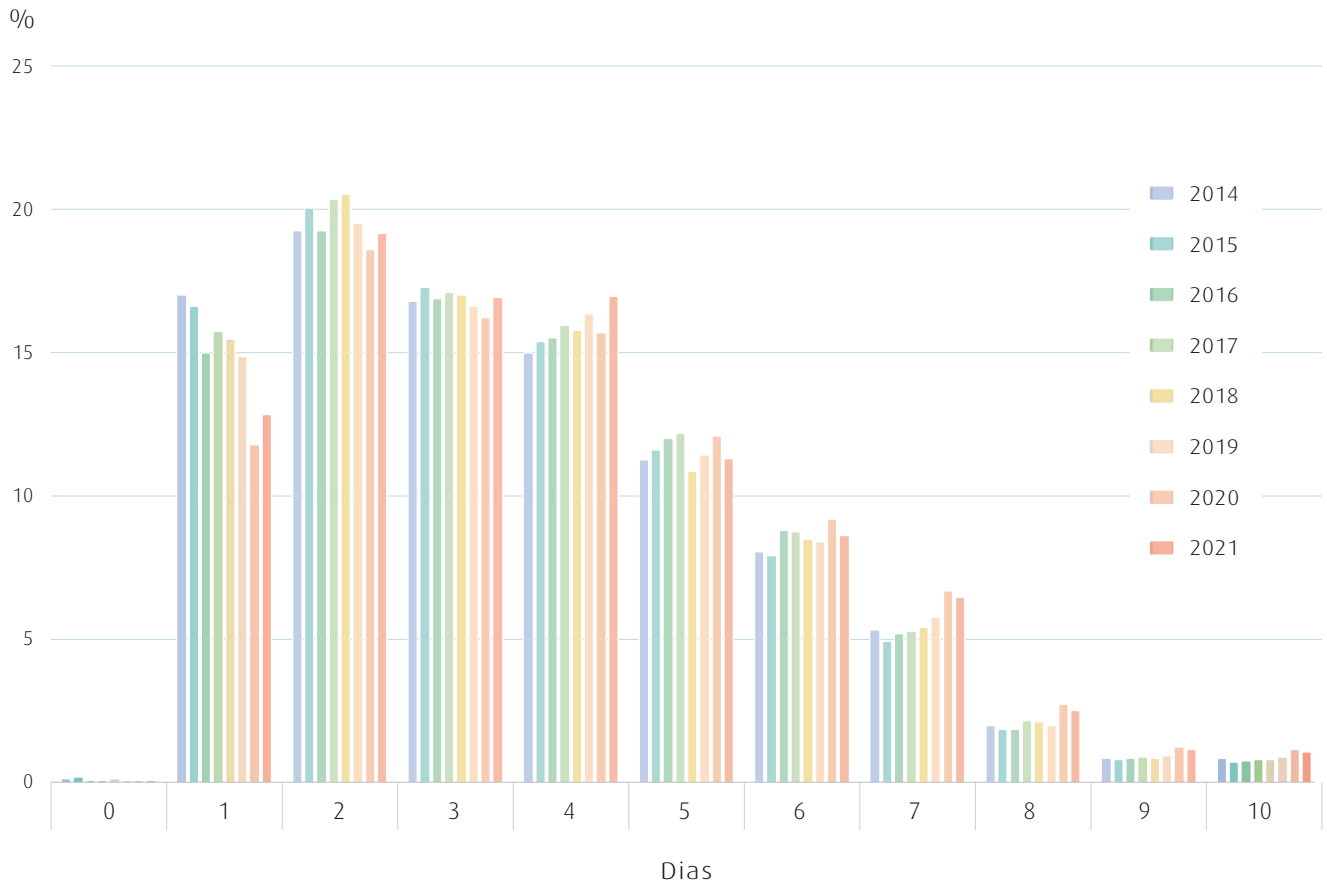


Figura 4 - Número de dias decorridos desde a colheita até à receção no secretariado do laboratório.

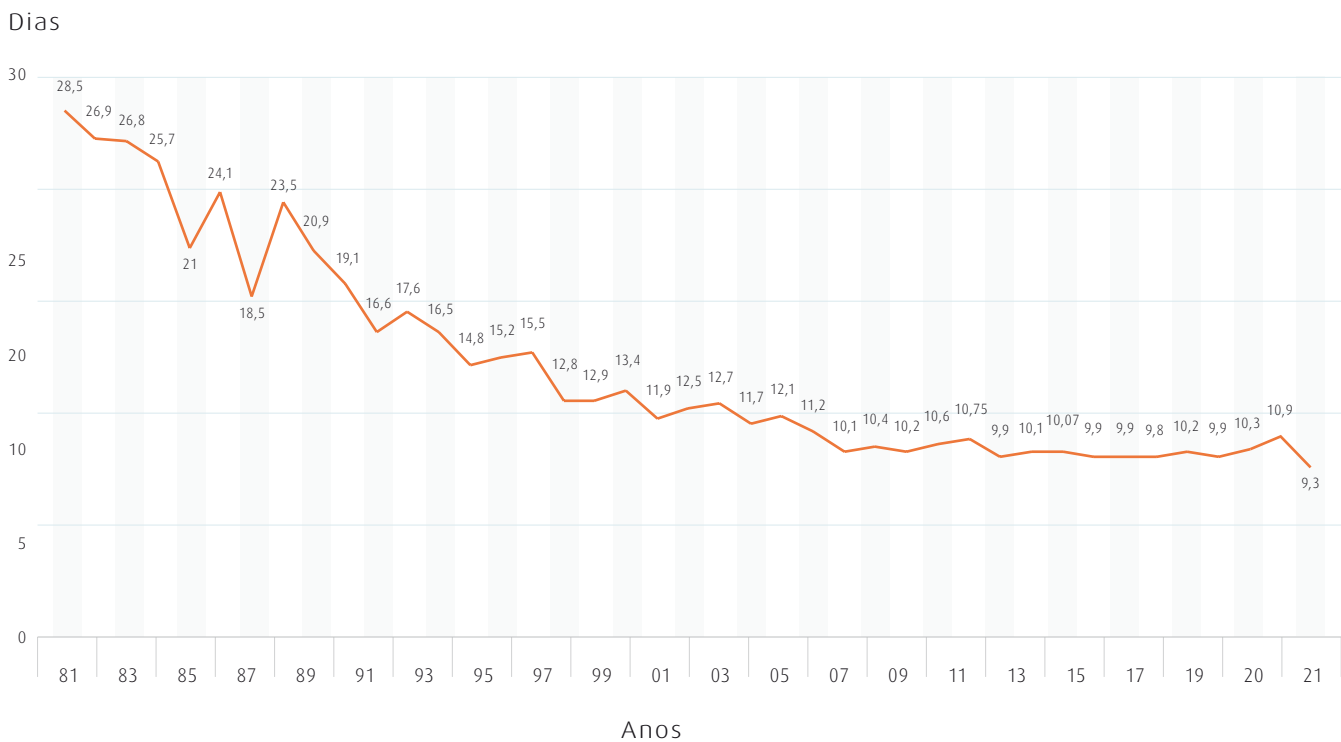


Figura 5 - Média da idade do recém-nascido na altura da comunicação de resultados positivos (1981-2021).

4.7 Trabalhos publicados e apresentados em 2021

Publicações de artigos científicos:

1. Loeber J.G., Platis D., Zetterström R.H., Almashanu S., Boemer F., Bonham J.R., Borde P., Brincat I., Cheillan D., Dekkers E., et al. **Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010.** *Int. J. Neonatal Screen.* 2021, 7, 15. <https://doi.org/10.3390/ijns7010015>
2. Nogueira C., Silva, L., Marcão A., Sousa C., Fonseca H., Rocha H., Campos T., Teles E.L., Rodrigues E., Janeiro P., et al. **Role of RNA in Molecular Diagnosis of MADD Patients – case report.** *Biomedicines* 2021, 9, 507. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050507>.
3. Maria Peres, Manuela F. Almeida, Élia J. Pinto, Carla Carmona, Sara Rocha, Arlindo Guimas, Rosa Ribeiro, Esmeralda Martins, Anabela Bandeira, Anita MacDonald, Júlio C. Rocha. **Implementing a Transition Program from Paediatric to Adult Services in Phenylketonuria: Results after Two Years of Follow-Up with an Adult Team.** *Nutrients.* 2021 Mar; 13(3): 799. Published online 2021 Feb 28. doi: 10.3390/nu13030799
4. Kanufre V, Almeida MF, Barbosa CS, Carmona C, Bandeira A, Martins E, Rocha S, Guimas A, Ribeiro R, MacDonald A, Pinto A, Rocha JC. **Metabolic Control of Patients with Phenylketonuria in a Portuguese Metabolic Centre Comparing Three Different Recommendations.** *Nutrients.* 2021 Sep 6;13(9):3118. doi: 10.3390/nu13093118. PMID: 34578995
5. Rocha H, Marcão A, Sousa C, Fonseca H, Lopes L, Carvalho I, Vilarinho L. **Programa português de cribado neonatal [Portuguese Newborn Screening Program].** *Rev Esp Salud Publica.* 2021 Jan 26;95:e202101005. Spanish. PMID: 33496269.
6. Ferreira F, Azevedo L, Neiva R, Sousa C, Fonseca H, Marcão A, Rocha H, Carmona C, Ramos S, Bandeira A, Martins E, Campos T, Rodrigues E, Garcia P, Diogo L, Ferreira AC, Sequeira S, Silva F, Rodrigues L, Gaspar A, Janeiro P, Amorim A, Vilarinho L. **Phenylketonuria in Portugal: Genotype-phenotype correlations using molecular, biochemical, and haplotypic analyses.** *Mol Genet Genomic Med.* 2021 Mar;9(3):e1559. doi: 10.1002/mgg3.1559. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33465300; PMCID: PMC8104178.
7. Franková V, Driscoll RO, Jansen ME, Loeber JG, Kožich V, Bonham J, Borde P, Brincat I, Cheillan D, Dekkers E, Fingerhut R, Kuš IB, Girginoudis P, Groselj U, Hougaard D, Knapková M, la Marca G, Malniece I, Nanu MI, Nennstiel U, Olkhovych N, Oltarzewski M, Pettersen RD, Racz G, Reinson K, Salimbayeva D, Songailiene J, Vilarinho L, Vogazianos M, Zetterström RH, Zeyda M; Members of the European Society of Human Genetics (ESHG) – EuroGentest Quality Sub-Committee. **Regulatory landscape of providing information on newborn screening to parents across Europe.** *Eur J Hum Genet.* 2021 Jan;29(1):67-78. doi: <https://doi.org/10.1038/s41431-020-00716-6>
8. Sitta A, Guerreiro G, de Moura Coelho D, da Rocha VV, Dos Reis BG, Sousa C, Vilarinho L, Wajner M, Vargas CR. **Clinical, biochemical and molecular findings of 24 Brazilian patients with glutaric acidemia type 1: 4 novel mutations in the GCDH gene.** *Metab Brain Dis.* 2021 Feb;36(2):205-212. doi: <https://doi.org/10.1007/s11011-020-00632-0>
9. Marcão A. e Laura Vilarinho. **Rastreio Neonatal da Drepanocitose na Europa: ecos de uma reunião Pan-Europeia.** *BEO 2021*

Apresentação oral ou em forma de *poster* em reuniões:

- **Metabolic Control of Patients with Phenylketonuria During the Covid-19 Pandemic** V Magalhães, S Pinto, R Ribeiro, A Guimas, S Rocha, R Martins, J Correia, A Bandeira, E Martins, MF Almeida 17th international Symposium of SPDM 2021 BEST E-POSTER SPDM

5

Conclusões



5.1 Eficácia e evolução dos Indicadores do Programa

Um indicador importante de um Programa de Rastreio Neonatal é a sua taxa de cobertura que deve ser universal e estar o mais próximo de 100%. O PNRN aproximou-se muito rapidamente deste objetivo, sendo de salientar que desde 1993 que o PNRN rastreia mais de 99% dos recém-nascidos em Portugal (Figura 6).

A taxa de cobertura nacional mantém-se próximo dos 100%, o que constitui um excelente indicador de aceitação da população a este programa nacional de saúde pública não obrigatório. Segundo os dados do Instituto Nacional de Estatística (INE), em 2021 nasceram 79.582 bebés. A ligeira diferença verificada entre o número de bebés rastreados e os registados pelo INE é expectável e deve-se, em parte, a fatores como a altura da colheita que não é coincidente com o nascimento. No final de cada ano acontece um desfasamento porque a nossa estatística contempla bebés estudados até ao final de cada ano civil. Os bebés nascidos nos

últimos dias do ano são rastreados no início do mês de janeiro do ano seguinte.

As colheitas do “Teste do Pezinho” são efetuadas na sua grande maioria (87,6%) nos Cuidados de Saúde Primários (USF/ULS/Centros de Saúde) mas tem-se verificado um ligeiro aumento do seu número nos Hospitais privados, tal como demonstrado na Tabela 15.

Tabela 15 – Número de colheitas efetuadas nos Hospitais privados (2013-2021).

Ano	Colheitas em Hospitais privados
2013	6.931
2014	7.652
2015	7.884
2016	8.152
2017	8.031
2018	8.510
2019	9.489
2020	9 750
2021	9 797

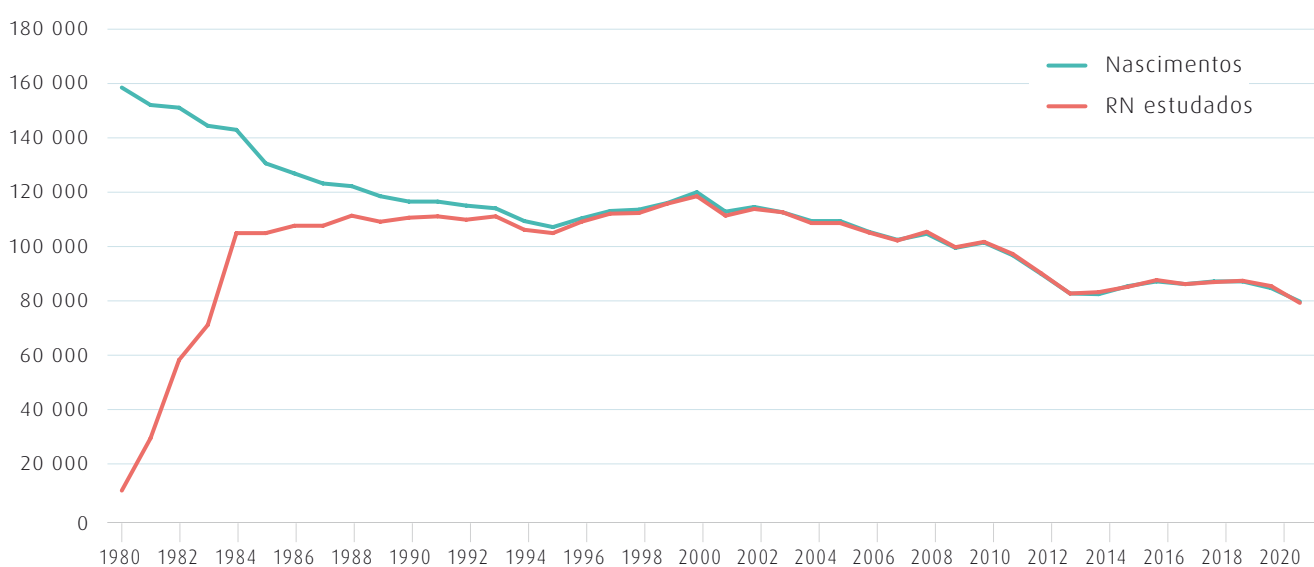


Figura 6 – Número de nascimentos versus recém-nascidos estudados desde o início do Programa.

Na **Tabela 16** estão referidos vários indicadores do Programa Nacional de Rastreio Neonatal. Podemos concluir que o indicador que tem revelado mais eficácia é o tempo médio de comunicação do resultado / início de tratamento como já foi relatado anteriormente.

Outro indicador importante é a taxa de pedido de segundas amostras (*recall rate*) (**Tabela 17**). Este indicador encontra-se dentro dos limites internacionalmente aceites para o rastreio neonatal das 26 doenças integradas no painel do PNRN. A doença que apresenta uma taxa mais elevada de pedidos de repetições, como seria expectável, é a Fibrose Quística, uma vez que a estraté-

gia utilizada não contempla o estudo genético do *CFTR*. O estudo das mutações mais frequentes associadas à FQ (as 50 mutações europeias mais frequentes e as 12 ibéricas mais comuns), só é efetuado após o bebé suspeito de FQ ser encaminhado para um Centro de Referência para o Tratamento da FQ, efetuado o teste do suor e obtido consentimento informado.

A taxa de pedido de repetição para as Doenças Hereditárias do Metabolismo tem-se mantido baixa desde 2017, após a introdução dos testes de segundo nível “*second-tier tests*”, e a do Hipotiroidismo Congénito com o protocolo dos prematuros.

Tabela 16 – Indicadores do Programa Nacional do Rastreio Neonatal entre 2011-2021.

Recém-nascidos estudados por ano											
Indicadores	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
RN estudados por ano	97.116	90.112	82.571	83.100	85.058	87.577	86.180	86.827	87.364	85.456	79.217

Taxa de cobertura											
Indicadores	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
RN registados (INE)	96.856	89.841	82.787	82.367	85.500	87.093	86.156	86.973	86.579	84.426	79.582
RN estudados	97.116	90.112	82.571	83.100	85.058	87.577	86.180	86.827	87.364	85.456	79217
Taxa de cobertura (%)	100,27%	100,30%	99,74%	100,89%	99,48%	100,56%	100,0%	99,8%	100,9	101,1	99,5

Casos detetados											
Indicador	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Casos positivos	75	79	60	83	55	84	91	68	85	92	82

Percentagem de amostras colhidas ao 3.º dia de vida											
Indicador	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Percentagem de fichas colhidas ao 3.º dia de vida	20%	19%	17%	17%	17%	19%	20%	20%	21%	25%	23%

Tempo médio de comunicação do resultado / início de tratamento (dias)											
Indicador	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Tempo médio de início de tratamento (dias após o nascimento)	11,1	10,1	10,1	9,9	9,9	9,8	10,2	9,9	10,3	10,9	9,3

Tabela 17 – Taxa de pedido de segundas amostras ao longo dos últimos anos (*recall rate*).

Ano	RN rastreados	Taxa de pedido de segundas amostras (<i>recall-rate</i>)			
		24 Doenças Hereditárias do Metabolismo	Hipotiroidismo Congénito	Fibrose Quística	Total 26 patologias
2013	82.571	0,19%	0,11%	—	0,30% #
2014	83.100	0,22%	0,14%	0,31%	0,67%
2015	85.058	0,24%	0,06%	0,32%	0,62%
2016	87.577	0,23%	0,15%	0,34%	0,72%
2017	86.180	0,11%	0,11%	0,28%	0,50%
2018	86.827	0,10%	0,09%	0,29%	0,48%
2019	86.364	0,09%	0,08%	0,30%	0,47%
2020	85.456	0,09%	0,04%	0,31%	0,44%
2021	79.217	0,11%	0,08%	0,27%	0,46%

O estudo piloto para o Rastreio Neonatal da Fibrose Quística só foi iniciado no mês de outubro desse ano.

Em 2014 elaborou-se um cartaz para que deste modo os Centros de Saúde/USF facilitem o acesso dos pais à *internet* a fim de tomarem conhecimento dos resultados do “Teste do Pezinho” através do *website* <https://resultados-dp-insa.min-saude.pt>. Este ano, verificaram-se 36.553 visualizações, para um total de 79.217 recém-nascidos estudados, significando que cerca de metade dos pais recorreu a este canal de informação, tal com podemos observar na Figura 7.

Na Figura 8 é apresentado a página onde os pais podem consultar a receção e o resultado do “Teste do Pezinho”.



Figura 8 – Página para visualização dos resultados no *website* do INSA.

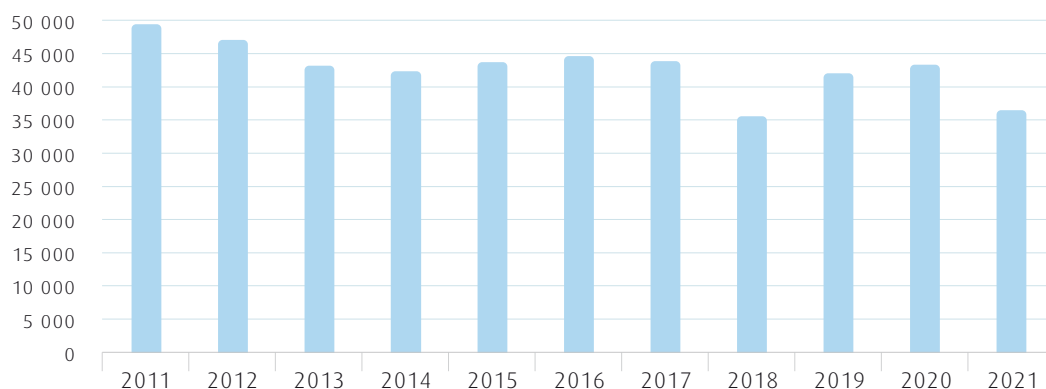


Figura 7 – Número de visualizações de resultados do rastreio neonatal na *internet*.

5.2 Avaliação do PNRN em 2021 através do website

Para saber a opinião dos pais que consultaram o website do PNRN foi inserida uma questão no âmbito da qualidade: **Qual a sua opinião global sobre o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce “Teste do Pezinho”?**

A opinião global dos pais ao PNRN “Teste do Pezinho” é **Muito Satisfeito (77%)**

Na **Figura 9** está representada a opinião dos pais sobre o Programa e que é sobreponível aos últimos cinco anos

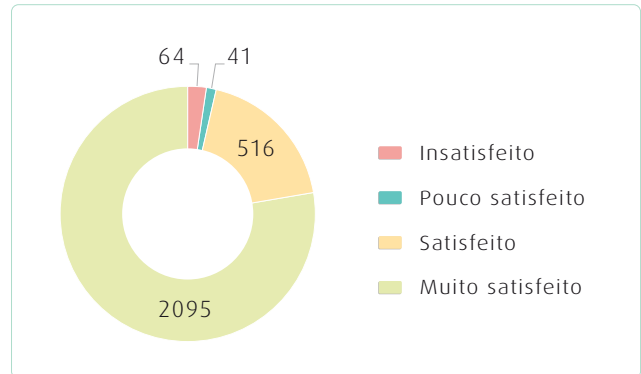


Figura 9 – Avaliação do grau de satisfação dos utilizadores do PNRN em 2021

Os comentários ao questionário do PNRN são os seguintes:

- *Sugestão para a colheita de sangue ser efetuada nos Hospitais/Maternidades;*
- *Dificuldades sentidas no acesso ao site para aceder aos resultados;*
- *Sugestão para aviso de que os resultados estão prontos, por SMS ou e-mail;*
- *Sugestão para que os resultados estejam sempre disponíveis no site, e não temporariamente;*
- *Reclamação por visualização de resultados “Em curso” ao fim de alguns meses;*
- *Solicitação de rastreios que não estão incluídos no PNRN*
- *Solicitação de informações que não estão no âmbito do rastreio neonatal.*

5.3 Incidência das doenças rastreadas

O número de recém-nascidos rastreados para cada um dos grupos das patologias que integram o painel do PNRN é diferente, uma vez que o rastreio da PKU foi iniciado em 1979, o do Hipotirodismo Congénito em 1981, o alargamento do painel das DHM em outubro de 2004 e o estudo da FQ em outubro de 2013. Na **Tabela 18** está referido o número global de casos positivos ao rastreio neonatal e respetiva incidência.

Até final de 2021 foram rastreados 4.055.350 recém-nascidos para a Fenilcetonúria, 4.023.208 para o Hipotirodismo Congénito, 1.501.212 para as 24 Doenças Hereditárias do Metabolismo (após alargamento em 2004) e 695.793 para a FQ.

Ao analisar a **Tabela 18**, constata-se que a doença mais frequentemente identificada é a deficiência de MCAD (doença da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos), seguida da Fenilcetonúria (aminoacidopatia), o que está de acordo com os dados epidemiológicos disponíveis de alguns países.

Embora as 24 Doenças Hereditárias do Metabolismo sejam doenças raras, no seu conjunto têm uma incidência de **1:2.255**.

Desde o início do Programa foram **diagnosticados 2.392 doentes**.

Se considerarmos as 26 doenças rastreadas no nosso país encontramos uma **incidência global de 1:1.107** recém-nascidos.

Ainda temos a considerar os 22 doentes identificados no estudo-piloto da Drepanocitose (Anemia de Células Falciformes) que foi iniciado no último mês de maio. Este resultado, não foi considerado na **Tabela 18** por ser limitado aos RN dos distritos de Lisboa e Setúbal, o qual será integrado nos resultados globais deste estudo-piloto e explanado no relatório do próximo ano.

Drepanocitose ***** (estudo-piloto)	22	1:988
--	----	-------

RN rastreados nos distritos selecionados: ***** 21.731

Tabela 18 – Incidência global das doenças rastreadas.

Patologias Rastreadas	Positivos	Incidência
Aminoacidopatias	479	1: 6 011
Fenilcetonúria *	364	1: 11 141
Hiperfenilalaninemia/DHPR **	42	1: 35 743
Leucínose (MSUD) **	17	1: 88 307
Tirosinemia tipo I (Tyr I) **	6	1: 250 202
Tirosinemia tipo II/III (Tyr II/III) **	6	1: 250 202
Homocistinúria clássica (Hcy) **	4	1: 375 303
Deficiência em Metionina Adenosiltransferase II/III (MAT II/III) **	40	1: 37 530
Doenças do Ciclo da Ureia	26	1: 57 739
Citrulinemia tipo I (Cit I) **	10	1: 150 121
Acidúria Argininosuccínica (AAS) **	9	1: 166 801
Argininemia (Arg) **	7	1: 214 459
Acidúrias Orgânicas	102	1: 14 718
3-Metilcrotonilglicínúria (3-MCC) / Deficiência em Holocarboxilase Sintetase (Def. HCS) **	33	1: 45 491
Acidúria Isovalérica (IVA) **	5	1: 300 242
Acidúria Propiónica (PA) **	4	1: 375 303
Acidúria Metilmalónica tipo mut- (MMA mut-) / Défices do Metabolismo das Cobalaminas **	30	1: 50 040
Acidúria Glutárica tipo I **	18	1: 83 401
Acidúria 3-Hidroxi-3-Metilglutárica (3-HMG) **	10	1: 150 121
Acidúria Malónica (MA) **	2	1: 750 606
Défices da β-Oxidação Mitocondrial dos Ácidos Gordos	288	1: 5 213
Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Média (MCAD) **	228	1: 6 584
Deficiência da Desidrogenase de 3- Hidroxi-Acil-CoA de Cadeia Longa (LCHAD) / Deficiência da Proteína Tifuncional Mitocondrial (TFP) **	16	1: 93 826
Deficiência Múltipla das Acil-CoA Desidrogenases dos Ácidos Gordos (MADD) **	11	1: 136 474
Deficiência primária em carnitina (CUD) **	11	1: 136 474
Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Muito Longa (VLCAD) **	12	1: 125 101
Deficiência da Carnitina-Palmitoil Transferase I (CPT I) **	3	1: 500 404
Deficiência da Carnitina-Palmitoil Transferase I (CPT II) / Deficiência da Carnitina-acilcarnitina translocase (CACT) **	5	1: 300 242
Deficiência da Desidrogenase de 3- Hidroxi-Acil-CoA de Cadeia Curta (SCHAD) **	2	1: 750 606
Doenças Hereditárias do Metabolismo **	895	1: 2 255
Hipotiroidismo Congénito ***	1423	1: 2 827
Fibrose Quística ****	74	1:9 403
Total	2392	1: 1 107

Recém-nascidos rastreados: * (PKU) 4.055.350; ** (outras DHM) 1.501.212; *** (HC) 4.023.208; **** (FQ) (695.793)

6

Nota final



O “teste do pezinho” oferece à população o rastreio neonatal de patologias, cujo diagnóstico precoce, permite mudar a história natural da doença rastreada, transformando uma doença grave e comprometedora da qualidade de vida da criança e sua família de um modo positivo.

A uniformização dos procedimentos do Programa Nacional de Rastreio Neonatal tem sido adotada em todas as instituições nacionais onde se colhem as amostras, para haver igualdade de procedimentos em todos os casos, em particular nos recém-nascidos pré-termo. A mesma preocupação tem sido registada ao nível dos Centros de Tratamento para as diferentes patologias rastreadas.

Este ano não foi efetuada a oferta formativa “Um dia com o Rastreio Neonatal”, que habitualmente é realizada anualmente no INSA do Porto, devido às restrições inerentes à pandemia de COVID, mas estimamos que no próximo ano estas sejam retomadas também no formato virtual.

Mais um ano que terminou, após 42 anos de atividade, o Programa Nacional de Rastreio Neonatal tem continuado a apresentar um elevado padrão de qualidade e desenvolvimento que lhe confere um prestígio nacional e internacional por todos reconhecido e respeitado. Tem mantido uma trajetória e um dinamismo com que não podemos deixar de nos congratular, de que são sinais, para além dos indicadores de eficácia clínica e epidemiológica, o elevado nível de produção científica, a implementação de normas internacionais de qualidade e o alargamento do rastreio a novas entidades nosológicas.

Queremos mais uma vez agradecer a todos os colaboradores, amigos e simples simpatizantes, dentro e fora do PNRN que compreendem a importância da nossa missão e nos tem ajudado a levar a bom porto este empreendimento, para bem de todos.

A Comissão Executiva do Programa

Laura Vilarinho

Paula Garcia

Paulo Pinho e Costa



7

Publicações científicas



Publicações científicas

2021

Loeber JG, Platis D, Zetterström RH, Almashanu S, Boemer F, Bonham JR, Borde P, Brincat I, Cheillan D, Dekkers E, et al. **Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010.** *Int J Neonatal Screen.* 2021 Mar 5;7(1):15.

<https://doi.org/10.3390/ijns7010015>

Nogueira, C.; Silva, L.; Marcão, A.; Sousa, C.; Fonseca, H.; Rocha, H.; Campos, T.; Teles, E.L.; Rodrigues, E.; Janeiro, P.; et al. **Role of RNA in Molecular Diagnosis of MADD Patients – case report.** *Biomedicines.* 2021, 9, 507.

<https://doi.org/10.3390/biomedicines9050507>

Peres M, Almeida MF, Pinto ÉJ, Carmona C, Rocha S, Guimas A, Ribeiro R, Martins E, Bandeira A, MacDonald A, Rocha JC. **Implementing a Transition Program from Paediatric to Adult Services in Phenylketonuria: Results After Two Years of Follow-Up with an Adult Team.** *Nutrients.* 2021 Feb 28;13(3):799. <https://doi.org/10.3390/nu13030799>

Kanufre V, Almeida MF, Barbosa CS, Carmona C, Bandeira A, Martins E, Rocha S, Guimas A, Ribeiro R, MacDonald A, Pinto A, Rocha JC. **Metabolic Control of Patients with Phenylketonuria in a Portuguese Metabolic Centre Comparing Three Different Recommendations.** *Nutrients.* 2021 Sep 6;13(9):3118. <https://doi.org/10.3390/nu13093118>

Rocha H, Marcão A, Sousa C, Fonseca H, Lopes L, Carvalho I, Vilarinho L. **Programa português de cribado neonatal.** *Rev Esp Salud Publica.* 2021 Jan 26;95:e202101005. https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/VOL95/C_ESPECIALES/RS95C_202101005.pdf

Ferreira F, Azevedo L, Neiva R, Sousa C, Fonseca H, Marcão A, Rocha H, Carmona C, Ramos S, Bandeira A, Martins E, Campos T, Rodrigues E, Garcia P, Diogo L, Ferreira AC, Sequeira S, Silva F, Rodrigues L, Gaspar A, Janeiro P, Amorim A, Vilarinho L. **Phenylketonuria in Portugal: Genotype-phenotype correlations using molecular, biochemical, and haplotypic analyses.** *Mol Genet Genomic Med.* 2021 Mar;9(3):e1559. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1559>

Franková V, Driscoll RO, Jansen ME, Loeber JG, Kožich V, Bonham J, Borde P, Brincat I, Cheillan D, Dekkers E, Fingerhut R, Kuš IB, Girginoudis P, Groselj U, Hougaard D,

Knapková M, la Marca G, Malniece I, Nanu MI, Nennstiel U, Olkhovich N, Oltarzewski M, Pettersen RD, Racz G, Reinson K, Salimbayeva D, Songailiene J, Vilarinho L, Vogazianos M, Zetterström RH, Zeyda M; Members of the European Society of Human Genetics (ESHG)-EuroGenetest Quality Sub-Committee. **Regulatory landscape of providing information on newborn screening to parents across Europe.** *Eur J Hum Genet.* 2021 Jan;29(1):67-78. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-00716-6>

Sitta A, Guerreiro G, de Moura Coelho D, da Rocha VV, Dos Reis BG, Sousa C, Vilarinho L, Wajner M, Vargas CR. **Clinical, biochemical and molecular findings of 24 Brazilian patients with glutaric acidemia type 1: 4 novel mutations in the GCDH gene.** *Metab Brain Dis.* 2021 Feb;36(2):205-212. <https://doi.org/10.1007/s11011-020-00632-0>

De 2011 a 2020

McHugh DM, Rocha H, Vilarinho L, Zakowicz W, et al. **Clinical validation of cut-off target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: A worldwide collaborative Project.** *Genet. in Med.* 2011;13(3):230-54

Martins E, Cardoso ML, Rodrigues E, Barbot C, Ramos A, Bennett M, Leão Teles E, Vilarinho L. **Short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: the clinical relevance of an early diagnosis and report of four new cases.** *J. Inherit. Metab. Dis.* 2011;34(3):835-42

Martins E, Vilarinho L, Esteves S, Lopes Marques M, Amorim A, Azevedo L. **Consequences of primer binding-sites polymorphisms on genotyping practice.** *Open J. Genet.* 2011;1:15-17

Vilarinho L, Esteves S, Ramos E, Amorim A, Azevedo L. **PAH mutational spectrum: still expanding.** *Open J. Genet.* 2011;1:9-12

Cozar M, Urreiziti R, Vilarinho L, Grosso C, Kremer R, Asteggiano G, Dalmau J, Garcia M, Vilaseca M, Grinberg D, Balcells S. **Identification and functional analyses of CBS alleles in Spanish and Argentinian homocystinuric patients.** *Hum. Mutat.* 2011;32(7):835-42

- Rocha H, Ferreira R, Carvalho J, Vitorino R, Santa C, Lopes L, Gregersen N, Vilarinho L, Amado F. **Characterization of mitochondrial proteome in a severe case of ETF-QO deficiency.** *J Proteomics.* 2011 Dec 10;75(1):221-8.
- Nogueira C, Coutinho M, Pereira C, Tessa A, Santorelli FM, Vilarinho L. **Molecular Investigation of Pediatric Portuguese Patients with Sensorineural Hearing loss.** *Genet Res Int.* 2011;2011:587602
- Beckhauser M, Peruchi M, de Luca G, Lin K, Esteves S, Vilarinho L, Lin J. **Neuroradiological findings of an adolescent with early treated phenylketonuria: is phenylalanine restriction enough?** *Clin Pract.* 2011 May 3;1(2):e25
- MacDonald A, Rocha J, van Rijn M, Feillet F. **Nutrition in phenylketonuria.** *Mol Genet Metab.* 2011;104 Suppl:S10-8.
- Dokoupil K, Gokmen-Ozel H, Lammardo A, Motzfeldt K, Robert M, Rocha J, van Rijn M Ahring K, Belanger-Quintana A, MacDonald A. **Optimising growth in phenylketonuria: Current state of the clinical evidence base.** *Clinical Nutrition.* 2011, doi:10.1016/j.clnu.2011.09.001.
- MacDonald A, Ahring K, Dokoupil K, Gokmen-Ozel H, Lammardo AM, Motzfeldt K, Robert M, Rocha J, van Rijn M and Belanger-Quintana A. **Adjusting diet with sapropterin in phenylketonuria: what factors should be considered?** *British J. I. Nutrition.* 2011, doi:10.1017/S0007114511000298
- Almeida M, Rocha J, Carmona C. **Fenilcetonúria Materna,** 2011. ISBN: 978-972-8643-66-9
- Rocha J, Martins M. **Oxidative stress in Phenylketonuria: future directions.** *J Inherit Metab Dis.* 2012 May;35(3):381-98.
- Vilarinho L, Marques JS, Rocha H, Ramos A, Lopes L, Narayan SB, Bennett MJ. **Diagnosis of a patient with a kinetic variant of medium and short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency by newborn screening.** *Mol Genet Metab.* 2012 Jul;106(3):277-80
- Alves E, Henriques BJ, Rodrigues JV, Prudêncio P, Rocha H, Vilarinho L, Martinho RG, Gomes CM. **Mutations at the flavin binding site of ETF:QO yield a MADD-like severe phenotype in *Drosophila*.** *Biochim Biophys Acta.* 2012 Aug;1822(8):1284-92
- Marquardt G, Manos SM, Peterson CK, Mayfield Gibson SK, Sevier DW, Lee SY, Park HD, Khneisser I, Browning P, Gulamali-Majid F, Watson MS, Eaton RB, Sahai I, Ruiz C, Torres R, Seeterlin MA, Stanley EL, Hietala A, McCann M, Campbell C, Hopkins PV, de Sain-Van der Velden MG, Elvers B, Morrissey MA, Sunny S, Knoll D, Webster D, Frazier DM, McClure JD, Sesser DE, Willis SA, Rocha H, Vilarinho L, John C, Lim J, Caldwell SG, Tomashitis K, Castiñeiras Ramos DE, Cocho de Juan JA, Rueda Ferecém-nascidosáñez I, Yahyaoui Macías R, Egea-Mellado JM, González-Gallego I, Delgado Pecellin C, García-Valdecasas Bermejo MS, Chien YH, Hwu WL, Childs T, McKeever CD, Tanyalcin T, Abdulrahman M, Queijo C, Lemes A, Davis T, Hoffman W, Baker M, Hoffman GL. **Enhanced interpretation of newborn screening results without analyte cutoff values.** *Genet Med.* 2012 Jul;14(7):648-55
- Martins E, Marcão A, Bandeira A, Fonseca H, Nogueira C, Vilarinho L. **Methionine Adenosyltransferase I/III Deficiency in Portugal: High Frequency of a Dominantly Inherited Form in a Small Area of Douro High Lands.** *JIMD Rep.* 2012;6:107-12
- Dokoupil K, Gokmen-Ozel H, Lammardo AM, Motzfeldt K, Robert M, Rocha JC, van Rijn M Ahring K, Belanger-Quintana A and MacDonald A. **Optimising growth in phenylketonuria: Current state of the clinical evidence base.** *Clinical Nutrition.* 2012;31(1):16-21
- Rocha JC , Martins MJ. **Oxidative stress in Phenylketonuria: future directions.** *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(3):381-98
- Rocha JC, van Spronsen FJ, Almeida MF, Soares G, Quelhas D, Ramos E, Guimarães JT, Borges N. **Dietary treatment in phenylketonuria does not lead to increased risk of obesity or metabolic syndrome.** *Mol Genet Metab.* 2012;107(4):659-63
- Gokmen Ozel H, Lammardo AM, Motzfeldt K, Robert M, Rocha JC, van Rijn M, Ahring K, Bélanger-Quintana A, MacDonald A, Dokoupil K. **Use of sapropterin in the management of phenylketonuria: seven case reports.** *Mol Genet Metab.* 2013 Feb;108(2):109-11
- Santos Silva E, Cardoso ML, Vilarinho L, Medina M, Barbot C, Martins E. **Liver Transplantation Prevents Progressive Neurological Impairment in Argininemia.** *JIMD Rep.* 2013;11:25-30.
- Ferreira F, Esteves S, Almeida LS, Gaspar A, da Costa C, Janeiro P, Bandeira A, Martins E, Teles EL, Garcia P, Azevedo L, Vilarinho L. **Trimethylaminuria (fish odor syndrome): genotype characterization among Portuguese patients.** *Gene* 2013 Sep 15; 527(1): 366-70.
- Couce ML, Sánchez-Pintos P, Diogo L, Leão-Teles E, Martins E, Santos H, Bueno MA, Delgado-Pecellín C, Castiñeiras DE, Cocho JA, García-Villoria J, Ribes A, Fraga JM, Rocha H. **Newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: regional experience and high incidence of carnitine deficiency.** *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Jul 10;8:102

- Antunes AP, Nogueira C, Rocha H, Vilarinho L, and Evangelista T. Intermittent Rhabdomyolysis With Adult Onset Associated With a Mutation in the ACADVL Gene . J Clin Neuromuscul Dis. 2013 Dec;15(2):69-72.
- Oliveira SF, Pinho L, Rocha H, Nogueira C, Vilarinho L, Dinis MJ, Silva C. Rhabdomyolysis as a presenting manifestation of very long-chain acyl-coenzyme a dehydrogenase deficiency. Clin Pract. 2013 Aug 6;3(2):e22.
- Pinho e Costa P, Vilarinho L. O reflexo das modificações demográficas recentes na evolução do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce. Boletim Epidemiológico Observações. 2013;2(6):8
- Ventura FV, Leandro P, Luz A, Rivera IA, Silva MF, Ramos R, Rocha H, Lopes A, Fonseca H, Gaspar A, Diogo L, Martins E, Leão-Teles E, Vilarinho L, Tavares de Almeida I. Retrospective study of the medium-chain acyl-coA dehydrogenase deficiency in Portugal. Clin Genet. 2014 Jun;85(6):555-61.
- Pinho e Costa P, Vilarinho L. Incidência da deficiência da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média (MCAD) em Portugal. Boletim Epidemiológico Observações. 2014;7:30-31
- de Bruin E, Loeber JG, Meijer A, Castillo GM, Cepeda ML, Torres-Sepúlveda MR, Borrajo GJ, Caggana M, Giguere Y, Meyer M, Fukushi M, Devi AR, Khneisser I, Vilarinho L, von Döbeln U, Torresani T, Mackenzie J, Zutt I, Schipper M, Elvers LH, Koopmans MP. Evolution of influenza pandemic in 13 countries from 5 continents monitored by protein microarray from neonatal screening bloodspots. J Clin Virol. 2014 Sep;61(1):74-80.
- Rocha H, Castiñeiras D, Delgado C, Egea J, Yahyaoui R, González Y, Conde M, González I, Rueda I, Rello L, Vilarinho L, Cocho J. Birth Prevalence of Fatty Acid β -Oxidation Disorders in Iberia. JIMD Rep. 2014;16:89-94
- Ventura FV, Leandro P, Luz A, Rivera IA, Silva MF, Ramos R, Rocha H, Lopes A, Fonseca H, Gaspar A, Diogo L, Martins E, Leão-Teles E, Vilarinho L, Tavares de Almeida I. Retrospective study of the medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Portugal. Clin Genet. 2014 85(6):555-61.
- Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Fonseca H, Lopes L, Carvalho I, Marcão A., Pinho e Costa P. Programa Nacional de Diagnóstico Precoce: 35 anos de atividade (1979-2014). Boletim Epidemiológico Observações. 2015;7:3-4
- Marcão A, Couce ML, Nogueira C, Fonseca H, Ferreira F, Fraga JM, Bóveda MD, Vilarinho L. Newborn Screening for Homocystinuria Revealed a High Frequency of MAT I/III Deficiency in Iberian Peninsula. JIMD Rep. 2015;20:113-20.
- Fonseca H, Azevedo L, Serrano C, Sousa C, Marcão A, Vilarinho L. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: Mutational spectrum derived from comprehensive newborn screening. Gene. 2016 Dec 15;594(2):203-210. doi: 10.1016/j.gene.2016.09.003. Epub 2016 Sep 4. PMID: 27601257
- Nogueira C, Marcão A, Rocha H, Sousa C, Fonseca H, Valongo C, Vilarinho L. Molecular picture of cobalamin C/D defects before and after newborn screening era. J Med Screen. 2017 Mar;24(1):6-11. doi: 10.1177/0969141316641149. Epub 2016 Jul 7. PMID: 27252276
- Huemer M, Diodato D, Schwahn B, Schiff M, Bandeira A, Benoist JF, Burlina A, Cerone R, Couce ML, Garcia-Cazorla A, la Marca G, Pasquini E, Vilarinho L, Weisfeld-Adams JD, Kožich V, Blom H, Baumgartner MR, Dionisi-Vici C. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cbIC, cbID, cbIE, cbIF, cbIG, cbIJ and MTHFR deficiency. J Inher Metab Dis. 2017 Jan;40(1):21-48. doi: 10.1007/s10545-016-9991-4. Epub 2016 Nov 30. Review.
- Ana Marcão, Hugo Rocha, Carmen Sousa, Helena Fonseca, Ivone Carvalho, Lurdes Lopes, Laura Vilarinho. Rastreio neonatal em Portugal: resultados de 1979 a 2016. Boletim Epidemiológico do INSA 2017.
- Ana Marcão, Hugo Rocha, Carmen Sousa, Helena Fonseca, Ivone Carvalho, Lurdes Lopes, Laura Vilarinho. Rastreio neonatal metabólico em Portugal: resultados 2016. Boletim Epidemiológico do INSA 2017
- Huemer M, Diodato D, Schwahn B, Schiff M, Bandeira A, Benoist JF, Burlina A, Cerone R, Couce ML, Garcia-Cazorla A, la Marca G, Pasquini E, Vilarinho L, Weisfeld-Adams JD, Kožich V, Blom H, Baumgartner MR, Dionisi-Vici C. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cbIC, cbID, cbIE, cbIF, cbIG, cbIJ and MTHFR deficiency. J Inher Metab Dis. 2017 Jan;40(1):21-48. doi: 10.1007/s10545-016-9991-4. Epub 2016 Nov 30. Review.
- David Navarro, Ana Azevedo, Sílvia Sequeira, Ana Carina Ferreira, Fernanda Carvalho, Teresa Fidalgo, Laura Vilarinho, Maria Céu Santos, Joaquim Calado, Fernando Nolasco. Atypical adult-onset methylmalonic acidemia and homocystinuria presenting as hemolytic uremic syndrome. CEN Case Reports. 2017 doi.org/10.1007/s13730-017-0298-6

James R. Bonham, Rachel S. Carling, Martin Lindner, Leifur Franzson, Rolf Zetterstrom, Francois Boemer, Roberto Cerone, Francois Eyskens, Laura Vilarinho, David M. Hougaard and Peter C.J.I. Schielen. **Raising Awareness of False Positive Newborn Screening Results Arising from Pivalate-Containing Creams and Antibiotics in Europe When Screening for Isovaleric Acidaemia.** *Int. J. Neonatal Screen.* 2018, 4, 8; doi:10.3390/ijns4010008

Ana Marcão, Celeste Barreto, Luísa Pereira, Luísa Guedes Vaz, José Cavaco, Ana Casimiro, Miguel Félix, Teresa Reis Silva, Telma Barbosa, Cristina Freitas, Sidónia Nunes, Verónica Felício, Lurdes Lopes, Margarida Amaral, and Laura Vilarinho 1,* **Cystic Fibrosis Newborn Screening in Portugal: PAP Value in Populations with Stringent Rules for Genetic Studies.** 2018 *Int. J. Neonatal Screen.* 2018, 4, 22; doi:10.3390/ijns4030022

Stephan Lobitz, Paul Telfer, Elena Cela, Bichr Allaf, Michael Angastiniotis, Carolina Backman Johansson, Catherine Badens,8 Celeste Bento,9 Marelle J. Bouva,10 Duran Canatan,11 Matthew Charlton,12 Cathy Coppinger,12 Yvonne Daniel,12 Marianne de Montalembert,13 Patrick Ducoroy,14 Elena Dulin,4 Ralph Fingerhut,15 Claudia Fro mmel,16 Marina Garcia a-Morin,4 Be atrice Gul- bis,17 Ute Holtkamp,18 Baba Inusa,19 John James,20 Marina Kleanthous,21 Jeannette Klein,22 Joachim B. Kunz,23 Lisa Langabeer,24 Claudine Lapoume r- oulie,25 Ana Marcao,26 Jose L. Mar in Soria,27 Corrina McMahon,24 Kwaku Ohene-Frempong,28 Jean-Marc Pe rini,29 Fre de ric B. Piel,30 Giovanna Russo,31 Laura Sainati,32 Markus Schmutge,33 Allison Streetly,34,35 Leon Tshilolo,36 Charles Turner,37 Donatella Venturelli, Laura Vilarinho, Rachel Yahyaoui,39 and Jacques Elion,25 Raffaella Colom- batti32 with the endorsement of Euro- Blood-Net, the European Reference Network in Rare Haematological Diseases. **Newborn screening for sickle cell disease in Europe: recommendations from a Pan-European Consensus Conference.** 2018 *British Journal of Haematology.* British Society for Haematology and John Wiley & Sons Ltd. doi: 10.1111/bjh.15600

R. Keller, P. Chrastina, M. Pavlíková, S. Gouveia, A. Ribes, S. Kölker, H. J. Blom, M. R. Baumgartner, J. Bártl, C. Dionisi Vici, F. Gleich, A. A. Morris, V. Kožich, M. Huemer and individual contributors of the European Network and Registry for Homocystinurias and Methylation Defects (E-HOD). I. Barić, T. Ben-Omran, J. Blasco-Alonso, M. A. Bueno Delgado, C. Carducci, M. Cassanello, R. Cerone, M. L. Couce, E. Crushell, C. Delgado Pecellin, E. Dulin, M. Espada, G. Feri-

no, R. Fingerhut, I. Garcia Jimenez, I. Gonzalez Gallego, Y. González-Irazabal, G. Gramer, M. J. Juan Fita, E. Karg, J. Klein, V. Konstantopoulou, G. la Marca, E. Leão Teles, V. Leuzzi, F. Lilliu, R. M. Lopez, A. M. Lund, P. Mayne, S. Meavilla, S. J. Moat, J. G. Okun, E. Pasquini, C. Pedron-Giner, G. Z. Racz, M. A. Ruiz Gomez, L. Vilarinho, R. Yahyaoui, M. Zerjav Tansek, R. H. Zetterström, M. Zeyda. **Newborn screening for homocystinurias: recent recommendations versus current practice.** 2018 *Journal of Inherited Metabolic Disease.* <https://doi.org/10.1007/s10545-018-0213-0>

Dias Costa F, Moinho R, Ferreira S, Garcia P, Diogo L, Gonçalves I, Pinto C. **Acute liver failure related to inherited metabolic diseases in young children.** *An Pediatr (Barc).* 2018 Feb;88(2):69-74. doi: 10.1016/j.anpedi.2017.02.012. PubMed PMID: 28411097.

Patrícia Janeiro, Rita Jotta2, Ruben Ramos, Cristina Florindo, Fátima V. Ventura, Laura Vilarinho, Isabel Tavares de Almeida, Ana Gaspar. **Follow-up of fatty acid β -oxidation disorders in expanded newborn screening era.** 2018 *European Journal of Pediatrics* <https://doi.org/10.1007/s00431-018-03315-2>

Barbosa C, Almeida M, Sousa C, Rocha S, Guimas A, Ribeiro R, Martins E ,Bandeira A, Oliveira B, BorgesN, MacDonald A, Rocha JC. **Metabolic Control in Patients with Phenylketonúria Pre- and Post-Sapropterin Loading Test.** 2018. *Journal of Inborn Errors of Metabolism Screening*, Volume 6: 1–6 DOI: 10.1177/2326409818788898

Janeiro P, Jotta R, Ramos R, Florindo C, Ventura FV, Vilarinho L, Tavares de Almeida I, Gaspar A. **Follow-up of fatty acid β -oxidation disorders in expanded newborn screening era.** *Eur J Pediatr.* 2019 Mar;178(3):387-394. doi: 10.1007/s00431-018-03315-2. Epub 2019 Jan 7;

Henriques BJ, Lucas TG, Martins E, Gaspar A, Bandeira A, Nogueira C, Brandão O, Rocha H, Vilarinho L, Gomes CM. **Molecular and Clinical Investigations on Portuguese Patients with Multiple acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency.** *Curr Mol Med.* 2019;19(7):487-493. doi: 10.2174/1566524019666190507114748;

Alex Pinto, Manuela Ferreira Almeida, Anita MacDonald, Paula Cristina Ramos, Sara Rocha, Arlindo Guimas, Rosa Ribeiro, Esmeralda Martins, Anabela Bandeira, Richard Jackson, Francjan van Spronsen, Anne Payne, Júlio César Rocha **Over Restriction of Dietary Protein Allowance: The Importance of Ongoing Reassessment of Natural Protein Tolerance in Phenylketonuria.** *Nutrients.* 2019 May; 11(5): 995. Published online 2019 Apr 30. doi: 10.3390/nu11050995

James R. Bonham, Rachel S. Carling, Martin Lindner, Leifur Franzson, Rolf Zetterstrom, Francois Boemer, Roberto Cerone, Francois Eyskens, Laura Vilarinho, David M. Hougaard and Peter C.J.I. Schielen. **Raising Awareness of False Positive Newborn Screening Results Arising from Pivalate-Containing Creams and Antibiotics in Europe When Screening for Isovaleric Acidaemia.** *Int. J. Neonatal Screen.* 2018, 4, 8; doi:10.3390/ijns4010008

Ana Marcão, Celeste Barreto, Luísa Pereira, Luísa Guedes Vaz, José Cavaco, Ana Casimiro, Miguel Félix, Teresa Reis Silva, Telma Barbosa, Cristina Freitas, Sidónia Nunes, Verónica Felício, Lurdes Lopes, Margarida Amaral, and Laura Vilarinho 1,* **Cystic Fibrosis Newborn Screening in Portugal: PAP Value in Populations with Stringent Rules for Genetic Studies.** 2018 *Int. J. Neonatal Screen.* 2018, 4, 22; doi:10.3390/ijns4030022

Stephan Lobitz, Paul Telfer, Elena Cela, Bichr Allaf, Michael Angastiniotis, Carolina Backman Johansson, Catherine Badens,8 Celeste Bento,9 Marelle J. Bouva,10 Duran Canatan,11 Matthew Charlton,12 Cathy Coppinger,12 Yvonne Daniel,12 Marianne de Montalembert,13 Patrick Ducoroy,14 Elena Dulin,4 Ralph Fingerhut,15 Claudia Fro mmel,16 Marina Garcia a-Morin,4 Be atrice Gul- bis,17 Ute Holtkamp,18 Baba Inusa,19 John James,20 Marina Kleanthous,21 Jeannette Klein,22 Joachim B. Kunz,23 Lisa Langabeer,24 Claudine Lapoume r- oulie,25 Ana Marcao,26 Jose L. Mar in Soria,27 Corrina McMahon,24 Kwaku Ohene-Frempong,28 Jean-Marc Pe rini,29 Fre de ric B. Piel,30 Giovanna Russo,31 Laura Sainati,32 Markus Schmutge,33 Allison Streetly,34,35 Leon Tshilolo,36 Charles Turner,37 Donatella Venturelli, Laura Vilarinho, Rachel Yahyaoui,39 and Jacques Elion,25 Raffaella Colom- batti32 with the endorsement of Euro- Blood-Net, the European Reference Network in Rare Haematological Diseases. **Newborn screening for sickle cell disease in Europe: recommendations from a Pan-European Consensus Conference.** 2018 *British Journal of Haematology.* British Society for Haematology and John Wiley & Sons Ltd. doi: 10.1111/bjh.15600

R. Keller, P. Chrastina, M. Pavlíková, S. Gouveia, A. Ribes, S. Kölker, H. J. Blom, M. R. Baumgartner, J. Bártl, C. Dionisi Vici, F. Gleich, A. A. Morris, V. Kožich, M. Huemer and individual contributors of the European Network and Registry for Homocystinurias and Methylation Defects (E-HOD). I. Barić, T. Ben-Omran, J. Blasco-Alonso, M. A. Bueno Delgado, C. Carducci, M. Cassanello, R. Cerone, M. L. Couce, E. Crushell, C. Delgado Pecellin, E. Dulin, M. Espada, G. Feri-

no, R. Fingerhut, I. Garcia Jimenez, I. Gonzalez Gallego, Y. González-Irazabal, G. Gramer, M. J. Juan Fita, E. Karg, J. Klein, V. Konstantopoulou, G. la Marca, E. Leão Teles, V. Leuzzi, F. Lilliu, R. M. Lopez, A. M. Lund, P. Mayne, S. Meavilla, S. J. Moat, J. G. Okun, E. Pasquini, C. Pedron-Giner, G. Z. Racz, M. A. Ruiz Gomez, L. Vilarinho, R. Yahyaoui, M. Zerjav Tansek, R. H. Zetterström, M. Zeyda. **Newborn screening for homocystinurias: recent recommendations versus current practice.** 2018 *Journal of Inherited Metabolic Disease.* <https://doi.org/10.1007/s10545-018-0213-0>

Dias Costa F, Moinho R, Ferreira S, Garcia P, Diogo L, Gonçalves I, Pinto C. **Acute liver failure related to inherited metabolic diseases in young children.** *An Pediatr (Barc).* 2018 Feb;88(2):69-74. doi: 10.1016/j.anpedi.2017.02.012. PubMed PMID: 28411097.

Patrícia Janeiro, Rita Jotta2, Ruben Ramos, Cristina Florindo, Fátima V. Ventura, Laura Vilarinho, Isabel Tavares de Almeida, Ana Gaspar. **Follow-up of fatty acid β -oxidation disorders in expanded newborn screening era.** 2018 *European Journal of Pediatrics* <https://doi.org/10.1007/s00431-018-03315-2>

Barbosa C, Almeida M, Sousa C, Rocha S, Guimas A, Ribeiro R, Martins E ,Bandeira A, Oliveira B, BorgesN, MacDonald A, Rocha JC. **Metabolic Control in Patients with Phenylketonúria Pre- and Post-Sapropterin Loading Test.** 2018. *Journal of Inborn Errors of Metabolism Screening*, Volume 6: 1–6 DOI: 10.1177/2326409818788898

Janeiro P, Jotta R, Ramos R, Florindo C, Ventura FV, Vilarinho L, Tavares de Almeida I, Gaspar A. **Follow-up of fatty acid β -oxidation disorders in expanded newborn screening era.** *Eur J Pediatr.* 2019 Mar;178(3):387-394. doi: 10.1007/s00431-018-03315-2. Epub 2019 Jan 7;

Henriques BJ, Lucas TG, Martins E, Gaspar A, Bandeira A, Nogueira C, Brandão O, Rocha H, Vilarinho L, Gomes CM. **Molecular and Clinical Investigations on Portuguese Patients with Multiple acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency.** *Curr Mol Med.* 2019;19(7):487-493. doi: 10.2174/1566524019666190507114748;

Alex Pinto, Manuela Ferreira Almeida, Anita MacDonald, Paula Cristina Ramos, Sara Rocha, Arlindo Guimas, Rosa Ribeiro, Esmeralda Martins, Anabela Bandeira, Richard Jackson, Francjan van Spronsen, Anne Payne, Júlio César Rocha **Over Restriction of Dietary Protein Allowance: The Importance of Ongoing Reassessment of Natural Protein Tolerance in Phenylketonuria.** *Nutrients.*

2019 May; 11(5): 995. Published online 2019 Apr 30. doi: 10.3390/nu11050995

Cátia Sousa, Manuela Ferreira Almeida, Catarina Sousa Barbosa, Esmeralda Martins, Patrícia Janeiro, Isabel Tavares de Almeida, Anita MacDonald, Júlio César Rocha. **The European Phenylketonuria Guidelines and the challenges on management practices in Portugal.** *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019 Jun 26;32(6):623-629. doi: 10.1515/jpem-2018-0527

Data From the E-HOD Registry **Phenotype, Treatment Practice and Outcome in the Cobalamin-Dependent Remethylation Disorders and MTHFR Deficiency:** Martina Huemer, Daria Diodato, Diego Martinelli, Giorgia Olivieri, Henk Blom, Florian Gleich, Stefan Kölker, Viktor Kožich, Andrew A Morris, Burkhardt Seifert, D Sean Froese, Matthias R Baumgartner, Carlo Dionisi-Vici, EHOD consortium; Carlos Alcalde Martin, Martina Baethmann, Diana Ballhausen, Javier Blasco-Alonso, Nikolas Boy, Maria Bueno, Rosa Burgos Peláez, Roberto Gerone, Brigitte Chabrol, Kimberly A Chapman, Maria Luz Couce, Ellen Crushell, Jaime Dalmau Serra, Luisa Diogo, Can Ficicioglu, Maria Concepcion García Jimenez, Maria Teresa García Silva, Ana Maria Gaspar, Matthias Gautschi, Domingo González-Lamuño, Sofia Gouveia, Stephanie Grünwald, Chris Hendriksz, Mirian C H Janssen, Pavel Jesina, Johannes Koch, Vassiliki Konstantopoulou, Christian Lavigne, Allan M Lund, Esmeralda Martins, Silvia Meavilla Olivas, Karine Mention, Fanny Mochel, Helen Mundy, Elaine Murphy, Stephanie Paquay, Consuelo Pedrón-Giner, Maria Angeles Ruiz Gómez, Saikat Santra, Manuel Schiff, Ida Vanessa Schwartz, Sabine Scholl-Bürgi, Aude Servais, Anastasia Skouma, Christel Tran, Inmaculada Vives Piñera, John Walter, James Weisfeld-Adams. *J Inherit Metab Dis.* 2019 Mar;42(2):333-352. doi: 10.1002/jimd.12041. Epub 2019 Feb 17. PMID: 30773687 Doi: 10.1002/jimd.12041

Barroso F, Correia J, Bandeira A, Carmona C, Vilarinho L, Almeida M, Rocha JC, Martins E. **Tyrosinemia Type III: a case report of siblings and literature review.** *Rev Paul Pediatr.* 2020 Jun 5;38:e2018158. doi: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2018158>

Encarnação M, Coutinho MF, Silva L, Ribeiro D, Ouesleti S, Campos T, Santos H, Martins E, Cardoso MT, Vilarinho L, Alves S. **Assessing Lysosomal Disorders in the NGS Era: Identification of Novel Rare Variants.** *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 1;21(17):6355. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21176355>

Lopes-Pereira M, Roque S, Costa P, Quialheiro A, Santos NC, Goios A, Vilarinho L, Correia-Neves M, Palha JA. **Impact**

of iodine supplementation during preconception, pregnancy and lactation on maternal thyroid homeostasis and offspring psychomotor development: protocol of the Iodine Minho prospective study. *Programa Nacional de Rastreio Neonatal _ Relatório 2020. BMC Pregnancy Childbirth.* 2020 Nov 13;20(1):693. doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03376-y>

Encarnação M, Coutinho MF, Cho SM, Cardoso MT, Ribeiro I, Chaves P, Santos JI, Quelhas D, Lacerda L, Leão Teles E, Futerman AH, Vilarinho L, Alves S. **NPC1 silent variant induces skipping of exon 11 (p.V562V) and unfolded protein response was found in a specific Niemann-Pick type C patient.** *Mol Genet Genomic Med.* 2020 Nov;8(11):e1451. doi: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1451>

Gaspar, Paulo; Rocha, Hugo; Neiva, Raquel; Azevedo, Olga; Maia, Tabita; Aguiar, Patrício; Cardoso, Teresa; Chaves, Paulo; Alves, Sandra; Vilarinho, Laura. **Biomarcadores nas doenças lisossomais de sobrecarga: o que são e o que nos dizem?** *Boletim Epidemiológico Observações.* 2020 janeiro-abril;9(26):59-62 <http://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/7089>

Filipa Ferreira, Luísa Azevedo, Carmen Sousa, Raquel Neiva, Helena Fonseca, Ana Marcão, Hugo Rocha, Célia Carmo, Sónia Ramos, Anabela Bandeira, Esmeralda Martins, Teresa Campos, Esmeralda Rodrigues, Paula Garcia, Luísa Diogo, Ana Cristina Ferreira, Silvia Sequeira, Francisco Silva, Luísa Rodrigues, Ana Gaspar, Patrícia Janeiro, António Amorim, Laura Vilarinho. **Fenilcetonúria em Portugal: 40 anos de rastreio neonatal (1979-2019).** *Boletim Epidemiológico Observações.* 2020 setembro-dezembro;9(28):50-57. <http://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/7279>.

De 2001 a 2010

Aguinaldo C. **Fenilcetonúria: a importância de uma dieta.** In: *Crianças.* Lisboa: ACSM Editora, 2001, pp. 237-257 (capítulo de livro)

Vaz Osório R. **Vinte anos de Diagnóstico Precoce. Cadecém-nascidosos D.G.S.** 2002;1:3-5

Almeida M. **Tratamento Dietético da Fenilcetonúria.** *Nutricias.*2003;3:30-31

Cabral A, Tasso T, Eusébio F, Gaspar A. **Novo Tratamento da Fenilcetonúria em Adolescentes e Adultos.** *Acta Pediatr. Port.* 2003; 4(34): 271-276

- Pinheiro M, J Oliveira, M Santos, H Rocha, M L Cardoso, L Vilarinho. **Neoscreen: a software application for MS/MS newborn screening analysis.** Biological and Medical Data Analysis. 2004;450-57
- Vilarinho L, Rocha H, Marcão A, Sousa C, Fonseca H, Bogas M, Vaz Osório R. **Diagnóstico Precoce: Resultados Preliminares do Rastreio Metabólico Alargado.** Acta Ped. Port. 2006;37(5);186-191
- Vilarinho L, Queirós A, Leandro P, Tavares de Almeida I, Rivera I. **Fenilcetonúria Revisitada.** Arq. Med. 2006;20(5-6):161-72
- Rocha J, Vilarinho L, Cabral A, Vaz Osório R, Almeida M. **Consenso para o tratamento nutricional de Fenilcetonúria** Acta. Pediatr. Port. 2007;38(1):44-54
- Rocha J, Martins E, Cabral A, Almeida M. **Consenso para o tratamento nutricional da leucinose.**
- Rocha J, Cabral A, Almeida M. **Consenso para o tratamento nutricional da acidúria glutárica tipo I.** Acta. Pediatr. Port. 2007;38(5):215-22
- No nº 2 da revista Tribólicas editada pela APOFEN, foi apresentado um resumo do artigo **Diagnóstico Precoce: Resultados Preliminares do Rastreio Metabólico Alargado**, publicado em 2006 na Acta Pediátrica Portuguesa
- No nº 3 da revista Tribólicas editada pela APOFEN **Consenso para o tratamento nutricional da fenilcetonúria – O início de um novo ciclo?**, Manuela Almeida
- Rocha J **How to measure subclinical protein deficiency in phenylketonuric patients?** ESPKU News 2008; 21(1):6-7
- Garcia P, Martins E, Diogo L, Rocha H, Marcão A, Gaspar E, Almeida M, Vaz C, Soares I, Barbot C, Vilarinho L. **Outcome of three cases of untreated maternally-transmitted glutaric aciduria type I.** Eur. J. Pediatr. 2008;167:569-73
- Nogueira C, Aiello C, Cerone R, Martins E, Caruso U, Moroni I, Rizzo C, Diogo L, Leão E, Kok F, Deodato F, Schiaffino MC, Boenzi S, Danhaive O, Barbot C, Sequeira S, Locatteli M, Santorelli FM, Uziel G, Vilarinho L, Dionisi-Vici C. **Spectrum of MMACHC mutations on italian and portuguese patients with combined methylmalonic aciduria and homocystinuria, cbIC type.** Mol. Genet. Metab. 2008, 93:475-80
- Quental S, Macedo-Ribeiro S, Matos R, Vilarinho L, Martins E, Teles EL, Rodrigues E, Diogo L, Garcia P, Eusébio S, Gaspar A, Sequeira S, Furtado F, Lança I, Amorim A, Prata MJ. **Molecular and structural analyses of maple syrup urine disease and identification of a founder mutation in a portuguese-gypsy community.** Mol. Genet. Metab. 2008;94:148-56
- Alfaro M, Simão C, Campos T, Madeira M e Almeida M. **Hipotiroidismo e insuficiência renal terminal no período neonatal.** Acta Med. Port. 2008;21:379-82
- Rocha J, Diogo L, Cabral A, Almeida M. **Consenso para o tratamento nutricional das Acidúrias Isovalérica, Propiónica e Metilmalónica.** Acta Ped, Port. 2008;39(1):30-40
- Almeida M **O tratamento das doenças metabólicas requer um trabalho multidisciplinar.** Nutri News. 2008,;7:1
- Quental S, Gusmão A, Rodriguez-Pombo P, Ugarte M, Vilarinho L, Amorim A, Prata MJ. **Revisiting MSUD in Portuguese Gypsies: evidence for a founder mutation and for a mutational hotspot within the BCKDHA gene.** Ann Hum Genet. 2009 May;73(Pt 3):298-303.
- Paixão P, Almeida S, Gouveia P, Vilarinho L, Vaz Osório R. **Prevalence of human cytomegalovirus congenital infection in Portuguese newborns.** Euro Surveill. 2009;14(9):13-5
- Rocha J, Martel F. **Large neutral amino acids supplementation in phenylketonuric patients.** J. Inher. Met. Dis. 2009; 32:472-80
- Rocha J, Sequeira S, Cabral A, Almeida M. **Consenso para o tratamento nutricional das doenças do ciclo da ureia.** Acta Ped. Port. 2009;40(2):83-92
- Almeida M, Nogueira M, Rocha J. **Intolerância hereditária à frutose – Informação para Pais e Professores.** 2009. ISBN: 978-972-8643-39-3
- Almeida M, Rocha J, Bastos A. **Tirosinemia tipo I – Informação para Pais e Professores,** 2009. ISBN:978-972-8643-39-3
- Martins L, Bandeira A, Rocha H, Marcão A, Vilarinho L. **Benefícios do Rastreio Neonatal nas Doenças da β-oxidação Mitocondrial dos Ácidos Gordos Nascer e Crescer** 2009;18(4):246-51
- Moreira A, Neves J, Vilarinho L, Vaz Osório R, Oliveira P, Costeira MJ. **Hipotiroxinemia em recém-nascidos pré-termo.** Acta Pediatr. Port., 2010;41(3):117-21
- Quental S, Vilarinho L, Martins E, Leão Teles E, Rodrigues E, Diogo L, Garcia P, Eusébio F, Gaspar A, Sequeira S, Amorim A, Prata MJ. **Incidence of maple syrup urine disease in Portugal.** Mol Genet Metab. 2010 Aug;100(4):385-7.
- Rocha J, Almeida M, Carmona C, Cardoso ML, Borges N, Soares I, Salcedo G, Reis Lima M, Azevedo I, van Spronsen F. **The Use of Prealbumin Concentration as a Biomarker of Nutritional Status in Treated Phenylketonuric Patients.** Ann Nutr Metab. 2010;56:207-211

Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcão A, Fonseca H, Bogas M, Osório RV. **Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry.** *J Inher Metab Dis.* 2010 Dec;33(Suppl 3):S133-8

Martins E, Santos Silva E, Vilarinho S, Saudubray J, Vilarinho L. **Neonatal cholestasis: an uncommon presentation of hyperargininemia.** *J Inher Metab Dis.* 2010 Dec;33(Suppl 3):S503-6

De 1991 a 2000

Caillaud C, Lyonnet S, Melle D, Frebourg T, Rey F, Berthelton M, Vilarinho L, Osório R, Rey J, Munnich A. **A 3-Base Pair In-Frame Deletion of the Phenylalanine Hydroxylase Gene. Results in a Kinetic Variant of Phenylketonuria.** *J Biol. Chem.* 1991;15:9351-54

Osório R, Vilarinho L, Soares P. **Rastreio Nacional da Fenilcetonúria, Hipotireoidismo Congénito e Hiperplasia Congénita das Suprrenais.** *Acta Med. Port.* 1992;5:131-134

Caillaud C, Vilarinho L, Rey F, Berthelton M, Santos R, Lyonnet L, Briard M, Osório R, Rey J, Munnich A. **Linkage Disequilibrium Between Phenylketonuria and RFLP Haplotype at the Phenylalanine Hydroxylase Locus in Portugal.** *Hum. Genet.* 1992;89:68-72

Osório R. **Fibrose Quística do Pâncreas – Projecto de Rastreio em Portugal.** *Bol. H. St.º António.* 1992;4(2):43-45

Almeida M, Marques J, Carmona C. **Crescimento e Desenvolvimento em Crianças Fenilcetonúricas.** *Arq. Med.* 1992;6 (Sup1):75

Marques J, Almeida M, Carmona C. **PKU in Portugal: Evaluation of Therapeutic Results.** *Interecém-nascidos.* *Paed.* 1993; 8(1):138-139

Osório R, Vilarinho L, Carmona C, Almeida M. **Phenylketonuria in Portugal: Multidisciplinary Approach Devel.** *Brain Disf.* 1993;6:78-82

Osório R, Vilarinho L. **Neonatal Screening for PKU and CH in Portugal: 1.000.000 Newborns studied.** *Bull. ESPKU,* 1993:6-7

Cabral A, Portela R, Tasso T, Eusébio F, Ferecém-nascidosando C, Almeida I, Silveira C. **Tratamento de Crianças Fenilcetonúricas, 27 anos de Experiência do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria.** *Rev. Port. Pediat.* 1993; 24:55-59

Osório R. **Neonatal Screening and Early Nursery Discharge.** *Screening.* 1994;3:169-170

Vilarinho L, Marques J, Osório R. **Fenilcetonúria em Portugal.** *Arq. Med.* 1994;86:401-404

Leandro P, Rivera I, Ribeiro V, Tavares de Almeida I, Lechner M C. **Analysis of Phenylketonuria in South and Central Portugal – Prevalence of V388M Mutation.** *Human Mutation.* 1995;6:192-194

Martins E, Lima M R, Cardoso M L, Almeida M, Carmona C, Vilarinho L. **Stickler Syndrome in a PKU Patient.** *J. Inher. Metab. Dis.* 1996;19:92

J Rivera I, Leandro P, Lichter-Konecki U, Tavares de Almeida I, Lechner M C. **Relative frequency of IVS 10nt546 mutation in a Portuguese phenylketonuric population.** *Hum. Mutation.* 1997;9: 272-273

Cabral A, Gomes L B, Rivera I, Tasso T, Eusébio F. **Adolescentes e adultos fenilcetonúricos: alterações da substância branca cerebral, níveis de fenilalanina e análise mutacional.** *Acta Pediatr. Port.* 1997;28(6): 521-528

Rivera I, Leandro P, Koneki V, Tavares de Almeida I, Lechner M C. **Population genetics of hyperphenylalaninemia resulting from phenylalanine hydroxylase deficiency in Portugal.** *J. Med. Genet.* 1998;30:301-304

Vaz Osório R, Vilarinho L, Pires Soares J, Almeida M, Carmona C, Martins E. **Programa Nacional de Diagnóstico Precoce – 20 anos de Rastreio Neonatal.** *Arq. Med.* 1999;13(3):163-168

Rivera I, Cabral A, Almeida M, Leandro P, Carmona C, Eusébio F, Tasso T, Vilarinho L, Martins E, Lechner M, Tavares de Almeida J, Konecki D e Lichter- Konecki U. **The correlation of genotype and phenotype in Portuguese hyperphenylalaninemic patients.** *Mol. Gen. Metab.* 2000;69:195-203

De 1984 a 1990

Magalhães J., Osório R. **O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce.** *J. Med.* 1984; 2080: 322-325.

Magalhães J, Osório R, Alves J, Soares P. **Le Dépistage de la Phenylcétonurie et de Hypothyroidie Congénitale au Portugal.** *La Dépeche* 1986, N/S, 40-47

Osório R, Alves J. **Rastreio e Tratamento da Fenilcetonúria em Portugal.** *Rev. Port. Pediat.* 1987;18:33-44

Osório R, Soares P. **Rastreio e Tratamento do Hipotireoidismo Congénito em Portugal.** *Arq. Med.* 1987; 3: 243-248

Cabral A, Portela R, Tasso T, Eusébio F, Guilherme A, Lapa L, Almeida I, Silveira C, Levy M. Fenilcetonúria – **Desenvolvimento Físico e Mental de Crianças Fenilcetonúricas Tratadas Precocemente**. Acta Méd. Port. 1989;1:1-5

Osório R, Vilarinho L. Dépistage Expérimentale de l'Hyperplasie Congénitale des Surrénales. La Dépeche 1989;14:15-20

Osório R, Vilarinho L. Assessment of a Trial Screening Program for Congenital Adrenal Hyperplasia in Portugal based on an Antibody Coated Tube (RIA) for 17- OH – Progesterone. Clin. Chem.1989;35:2338-9

Osório R. Programa Nacional de Diagnóstico Precoce – **Organização Actual e Perspectivas Futuras**. Rev. Sec. Nac. Reabil. 1989;6:14-15

Carla C, Soares P, Osório R. Estudo do Desenvolvimento Psicomotor e Cognitivo de Crianças com Hipotireoidismo Congénito Tratado Precocemente. Arq. Med. 1990;3:255-258

Caillaud C, Lyonnet S, Melle D, Rey F, Berthelon M, Vilarinho L, Osório R, Rey J, Munnich A. **Molecular Heterogeneity of Mutant Haplotype 2 Alleles in Phenylketonuria**. Am. Hum. Genet. 1990;152:593



Anexos

- Anexo 1** – Despacho n.º 3653/2016, de 7 de março. Centros de Referência para o Tratamento das Doenças Hereditárias do Metabolismo
- Anexo 2** – Despacho n.º 6669/2017, de 27 de julho. Centros de Referência para o Tratamento da Fibrose Quística
- Anexo 3** – Nota interna do Ministério da Saúde 10/AVS/2018, de 18 de dezembro. Integração da Fibrose Quística no painel das doenças rastreadas no Programa
- Anexo 4** – Despacho n.º 7276/2019, de 6 de agosto. Aprovação do Programa Nacional de Rastreio Neonatal
- Anexo 5** – Despacho n.º 752/2010, de 12 de janeiro. Aprovação do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce
- Anexo 6** – Medalha de Serviços Distintos do Ministério da Saúde – Grau Ouro, concedida ao Programa, a 5 de abril de 2019
- Anexo 7** – Programa da Sessão Comemorativa dos 40 Anos do PNRN
- Anexo 8** – Despacho n.º 4502/2012, de 29 de março. Nomeação dos Órgãos de Coordenação do PNNDP
- Anexo 9** – Despacho n.º 7352/2015, de 26 de junho. Alteração dos elementos que integram os Órgãos de Coordenação do PNNDP
- Anexo 10** – Despacho n.º 2419/2021, 22 de fevereiro. Alteração da composição dos órgãos de coordenação do PNRN
- Anexo 11** – Acreditação n.º E0015 para Laboratório Clínico concedida pelo Instituto Português de Acreditação – IPAC
- Anexo 12** – IPAC – Anexo Técnico de Acreditação n.º E0015
- Anexo 13** – PNRN – Folheto informativo sobre o Programa para pais
- Anexo 14** – PNRN – Cartaz de divulgação do Programa para pais
- Anexo 15** – PNRN – Folheto informativo sobre a Drepanocitose para pais
- Anexo 16** – Protocolo de colaboração entre o INSA e a APOFEN
- Anexo 17** – Protocolo de colaboração entre o INSA e a Associação Nacional de Fibrose Quística
- Anexo 18** – Protocolo de colaboração entre o INSA e a Associação Portuguesa de Fibrose Quística
- Anexo 19** – Despacho n.º 4326/2008, de 19 de fevereiro. Centros de Tratamento dos Hospitais Prescritores



Anexo 1 – Despacho n.º 3653/2016, 7 de março. Centros de Referência para o Tratamento das Doenças Hereditárias do Metabolismo

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Gabinete do Ministro

Despacho n.º 3653/2016 ¹

O XXI Governo Constitucional, no seu programa para a saúde, estabelece, como prioridades, melhorar a governação do Serviço Nacional de Saúde (SNS), através de um melhor planeamento dos recursos baseado nas necessidades dos cidadãos e do aperfeiçoamento do atual modelo de contratualização, introduzindo incentivos associados à melhoria da qualidade e da eficiência dos serviços.

A Lei n.º 52/2014, de 25 de agosto, que transpõe para ordem jurídica interna a Diretiva n.º 2011/24/UE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 9 de março de 2011, relativa ao exercício dos direitos dos doentes em matéria de cuidados de saúde transfronteiriços, consagra a competência do Ministério da Saúde para identificar, aprovar e reconhecer oficialmente centros de referência nacionais, designadamente para diagnóstico e tratamento de doenças raras, assim como promover a participação e integração de centros de referência nacionais que voluntariamente pretendam integrar as Redes Europeias de Referência.

Neste sentido, a Portaria n.º 194/2014, de 30 de setembro, veio estabelecer o conceito, processo de identificação, aprovação e reconhecimento dos Centros de Referência Nacionais para a prestação de cuidados de saúde.

A referida Portaria dispõe que são definidas anualmente, por despacho do membro do Governo responsável pela área da Saúde, as áreas de intervenção prioritárias em que devem ser reconhecidos Centros de Referência. Neste sentido, o Despacho n.º 235 -A/2015, publicado no Diário da República, 2.ª série, de 8 de janeiro de 2015, e o Despacho n.º 2999/2015, publicado no Diário da República, 2.ª série, de 24 de março de 2015, vieram definir as áreas de intervenção prioritárias em que devem ser reconhecidos Centros de Referência em 2015, nos termos do disposto no artigo 2.º do Regulamento do processo de candidatura ao reconhecimento de Centros de Referência (Regulamento), publicado em anexo à Portaria n.º 194/2014, de 30 de setembro.

Em conformidade com os n.os 3 e 4 do artigo 3.º do referido Regulamento, foi iniciado em julho de 2015, o processo de reconhecimento pelo Ministério da Saúde de Centros de Referência através da publicação no Diário da República, pela Direção-Geral da Saúde, de avisos para apresentação de candidaturas, os quais fixam os critérios especiais, as condições e termos em que podem ser apresentadas as respetivas candidaturas.

¹ Publicado no *Diário da República*, 2.ª série – N.º 50 – 11 de março de 2016, p. 8724.

Das áreas de intervenção prioritárias definidas para 2015, o Despacho n.º 11297/2015, publicado no Diário da República, 2.ª série, de 8 de outubro de 2015, reconheceu os Centros de Referência para as áreas da Epilepsia Refratária, da Onco-Oftalmologia, da Paramiloidose Familiar, do Transplante Pulmonar, do Transplante do Pâncreas e do Transplante Hepático.

Importa agora decidir o reconhecimento de Centros de Referência nas restantes áreas identificadas como prioritárias, dando um novo impulso a um processo que se reveste de maior importância, tanto a nível nacional como europeu, para a prestação de cuidados de saúde de qualidade e para o prestígio e competitividade do sistema de saúde português face aos demais sistemas de saúde na União Europeia, posicionando os prestadores nacionais, potencialmente interessados, para as Redes Europeias de Referência que vierem a ser criadas.

As referidas Redes Europeias de Referência ajudam ao reconhecimento das qualificações e competências no contexto europeu, melhorando os processos de difusão da inovação da ciência médica e das tecnologias de saúde, trazendo benefícios para os doentes e para os sistemas de saúde, para além de promoverem a qualidade dos cuidados.

As Redes Europeias de Referência, visando a cooperação entre os Estados-Membros nas áreas específicas em que as economias de escala, fruto de ação coordenada, podem trazer um significativo valor acrescentado aos sistemas de saúde nacionais, visam, ainda, a prestação de cuidados de saúde custo-efetivos e de elevada qualidade aos doentes com patologias que exigem uma particular concentração de recursos ou de conhecimento, sendo pontos focais para a formação e investigação médicas na sua área clínica de atuação.

Assim,

Considerando que nenhum prestador de cuidados de saúde localizado num Estado-Membro se pode candidatar a integrar uma Rede Europeia de Referência sem ser reconhecido oficialmente como Centro de Referência no seu Estado-Membro de origem, competindo, nos termos do artigo 4.º do Regulamento, à Comissão Nacional para os Centros de Referência (Comissão), designada pelo Despacho n.º 13163-C/2014, publicado no Diário da República, 2.ª série, de 29 de outubro de 2014, a avaliação técnica das candidaturas para o reconhecimento de Centro de Referência em Portugal; Considerando o Relatório Final da Comissão sobre as candidaturas, elaborado com base em requisitos gerais e específicos que foram tornados públicos através dos avisos da Direção-Geral da Saúde n.os 9764/2015, 9657/2015, 9658/2015, 8402 -D/2015, 8402 -F/2015, 8402-G/2015, 840-H/2015, 8402-I/2015, 8402-J/2015, 8402-P/2015, 8402-L/2015, 8402-O/2015 e 8402-N/2015;

Considerando a proposta da Comissão para o reconhecimento de Centros de Referência nas áreas da Cardiologia de Intervenção Estrutural, Cardiopatias Congénitas, Doenças Hereditárias do Metabolismo, Epilepsia Refratária, Oncologia de Adultos – Cancro do Esófago, Oncologia de Adultos – Cancro do Testículo, Oncologia de Adultos – Sarcomas das Partes Moles e Ósseas, Oncologia de Adultos – Cancro do Reto, Oncologia de Adultos – Cancro Hepatobiliar – Pancreático, Oncologia Pediátrica, Transplantação Renal Pediátrica, Transplante de Coração, Transplante Rim – Adultos;

Determino:

1 — Nos termos e ao abrigo do disposto no n.º 1 do artigo 7.º da Portaria n.º 194/2014, de 30 setembro, são reconhecidos oficialmente pelo Ministério da Saúde, como Centro de Referência, as seguintes entidades prestadoras de cuidados de saúde:

- a) Na área de Cardiologia de Intervenção Estrutural: o Centro Hospitalar de São João, E. P. E., o Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/ Espinho, E. P. E., o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E. P. E., o Centro Hospitalar Lisboa Norte, E. P. E., o Centro Hospitalar de Lisboa Central, E. P. E., e o Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E. P. E.;
- b) Na área de Cardiopatias Congénitas: o Centro Hospitalar de São João, E. P. E., o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E. P. E., o Centro Hospitalar de Lisboa Central, E. P. E., e o Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E. P. E., em colaboração interinstitucional com o Centro Hospitalar Lisboa Norte, E. P. E., e em colaboração interinstitucional com o Hospital da Cruz Vermelha Portuguesa;
- c) Na área de Doenças Hereditárias do Metabolismo: o Centro Hospitalar de São João, E. P. E., o Centro Hospitalar do Porto, E. P. E., o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E. P. E. e o Centro Hospitalar Lisboa Norte, E. P. E.;
- d) Na área de Epilepsia Refratária: o Centro Hospitalar de São João, E. P. E.;
- e) Na área de Oncologia de Adultos — Cancro do Esófago: Centro Hospitalar de São João, E. P. E., o Instituto Português de Oncologia do Porto, Francisco Gentil, E. P. E., o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E. P. E., o Centro Hospitalar Lisboa Norte, E. P. E., e o Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, E. P. E.;
- f) Na área de Oncologia de Adultos — Cancro do Testículo: o Centro Hospitalar de São João, E. P. E., o Instituto Português de Oncologia do Porto, Francisco Gentil, E. P. E. em colaboração interinstitucional com o Centro Hospitalar do Porto, E. P. E., o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E. P. E., e o Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, E. P. E.;
- g) Na área de Oncologia de Adultos — Sarcomas das Partes Moles e Ósseos: o Centro Hospitalar do Porto, E. P. E., o Instituto Português de Oncologia do Porto, Francisco Gentil, E. P. E., o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E. P. E., o Centro Hospitalar Lisboa Norte, E. P. E., e o Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, E. P. E.;
- h) Na área de Oncologia de Adultos — Cancro do Reto: o Hospital de Braga, o Centro Hospitalar de São João, E. P. E., o Centro Hospitalar do Porto, E. P. E., o Instituto Português de Oncologia do Porto, Francisco Gentil, E. P. E., o Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, E. P. E., o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E. P. E., o Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, E. P. E., o Centro Hospitalar Lisboa Norte, E. P. E., o Centro Hospitalar de Lisboa Central, E. P. E., o Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E. P. E., o Hospital da Luz, S. A., o Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, E. P. E., Centro Integrado dos Hospitais Cuf Lisboa (Hospital Cuf Infante Santo S. A. e Hospital Cuf Descobertas S. A.), a Sociedade Gestora do Hospital de Loures, S. A. — Hospital Beatriz Ângelo e o Centro Hospitalar do Algarve, E. P. E.;

- i) Na área de Oncologia de Adultos — Cancro Hepatobilio-Pancreático: o Centro Hospitalar de São João, E. P. E., o Centro Hospitalar do Porto, E. P. E., o Instituto Português de Oncologia do Porto, Francisco Gentil, E. P. E., o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E. P. E., o Centro Hospitalar Lisboa Norte, E. P. E., o Centro Hospitalar de Lisboa Central, E. P. E.;
- j) Na área de Oncologia Pediátrica: o Instituto Português de Oncologia do Porto, Francisco Gentil, E. P. E. em colaboração interinstitucional com o Centro Hospitalar S. João, E. P. E., o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E. P. E., e o Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, E. P. E., em colaboração interinstitucional com o Centro Hospitalar Lisboa Central, E. P. E., e com o Centro Hospitalar Lisboa Norte, E. P. E., na área dos Tumores do Sistema Nervoso Central;
- k) Na área de Transplantação Renal Pediátrica: o Centro Hospitalar do Porto, E. P. E., e o Centro Hospitalar Lisboa Norte, E. P. E.;
- l) Na área de Transplante de Coração: o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E. P. E.;
- m) Na área de Transplante Rim — Adultos: o Centro Hospitalar de São João, E. P. E., o Centro Hospitalar do Porto, E. P. E., o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E. P. E., o Centro Hospitalar de Lisboa Central, E. P. E., e o Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E. P. E.

2 — O presente despacho produz efeitos desde a data da sua assinatura.

7 de março de 2016. — O Ministro da Saúde, *Adalberto Campos Fernandes*.

Anexo 2 – Despacho n.º 6669/2017, 27 de julho. Centros de Referência para o Tratamento da Fibrose Quística

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Gabinete do Secretário de Estado Adjunto e da Saúde

Despacho n.º 6669/2017 ¹

O XXI Governo Constitucional, no seu programa para a saúde, estabelece como prioridades, melhorar a governação do Serviço Nacional de Saúde, através de um melhor planeamento dos recursos, introduzindo incentivos associados à melhoria da qualidade e da eficiência dos serviços.

O Despacho n.º 9415/2016, publicado no *Diário da República*, 2.ª série, n.º 140, de 22 de julho de 2016, define as áreas de intervenção prioritárias em que devem ser reconhecidos novos Centros de Referência, nos termos do disposto no artigo 2.º do anexo à Portaria n.º 194/2014, de 30 de setembro, alterada pelas Portarias n.os 195/2016, de 19 de julho, e 52/2017, de 2 de fevereiro.

Nesse sentido, foi iniciado em dezembro de 2016 o processo de reconhecimento pelo Ministério da Saúde de Centros de Referência nestas novas áreas de intervenção prioritárias através da publicação no *Diário da República*, de 22 de dezembro, pela Direção-Geral da Saúde, dos avisos para apresentação de candidaturas n.os 15955-F/2016, 15955-H/2016, 15955-E/2016, 15955-G/2016, 15955-D/2016, os quais fixam os critérios especiais, as condições e termos em que podem ser apresentadas as respetivas candidaturas, nos termos dos n.os 3 e 4 do artigo 3.º do anexo à Portaria n.º 194/2014, de 30 de setembro, alterada pelas Portarias n.os 195/2016, de 19 de julho, e 52/2017, de 2 de fevereiro.

Nos termos do disposto no artigo 4.º do anexo à Portaria n.º 194/2014, de 30 de setembro, alterada pelas Portarias n.os 195/2016, de 19 de julho, e 52/2017, de 2 de fevereiro, compete à Comissão Nacional para os Centros de Referência, designada pelo Despacho n.º 11648-B/2016, publicado no *Diário da República*, 2.ª série, de 29 de setembro de 2016, a avaliação das candidaturas para o reconhecimento de Centro de Referência, devendo a Comissão elaborar um Relatório final sobre as candidaturas para efeitos da alínea c) do artigo 8.º da referida Portaria.

Neste sentido, e sob proposta da Comissão Nacional para os Centros de Referência, importa decidir sobre o reconhecimento de Centros de Referência para as áreas da fibrose quística, neurorradiologia de intervenção na doença cerebrovascular, coagulopatias congénitas, implantes cocleares e ECMO - oxigenação por membrana extracorporal.

Assim:

1 — Nos termos e ao abrigo do disposto no n.º 1 do artigo 7.º da Portaria n.º 194/2014, de 30 de setembro, alterada pelas Portarias n.os 195/2016, de 19 de julho, e 52/2017, de 2 de fevereiro, são reconhecidos

¹ Publicado no *Diário da República*, 2.ª série — N.º 148— 2 de agosto de 2017, pp. 16069-70.

pelo Ministério da Saúde como Centro de Referência as seguintes entidades prestadoras de cuidados de saúde:

- a) Na área da fibrose quística: o Centro Hospitalar do Porto, E. P. E., o Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, E. P. E., o Centro Hospitalar Lisboa Central, E. P. E., o Centro Hospitalar Lisboa Norte, E. P. E., e o Centro Hospitalar de São João, E. P. E.;
 - b) Na área da neurorradiologia de intervenção na doença cerebrovascular: o Centro Hospitalar Lisboa Norte, E. P. E., o Centro Hospitalar do Porto, E. P. E., o Centro Hospitalar Lisboa Central, E. P. E., o Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, E. P. E., o Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, E. P. E., e o Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, E. P. E.;
 - c) Na área das coagulopatias congénitas: o Centro Hospitalar Lisboa Central, E. P. E., o Centro Hospitalar de São João, E. P. E., o Centro Hospitalar do Porto, E. P. E., o Centro Hospitalar Lisboa Norte, E. P. E., e o Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, E. P. E.;
 - d) Na área dos implantes cocleares: o Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, E. P. E., conjuntamente com o Centro Hospitalar do Porto, E. P. E., o Centro Hospitalar Lisboa Norte, E. P. E., e o Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, E. P. E., e o Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, E. P. E., conjuntamente com o Centro Hospitalar Lisboa Central, E. P. E., e o Hospital CUF Infante Santo;
 - e) Na área do ECMO - oxigenação por membrana extracorporal: o Centro Hospitalar Lisboa Central, E. P. E., o Centro Hospitalar Lisboa Norte, E. P. E., e o Centro Hospitalar de São João, E. P. E.
- 2 – O presente despacho entra em vigor no dia seguinte ao da sua publicação.

27 de julho de 2017. - O Secretário de Estado Adjunto e da Saúde, *Fernando Manuel Ferreira Araújo*.

Anexo 3 – Nota interna do Ministério da Saúde 10/AVS/2018, de 18 de dezembro. Integração da Fibrose Quística no painel das doenças rastreadas do PNDP

Ofício N.: 8343
Data: 28-12-2018

*Reunião de ex
19-01-09*

@D

111900227 19-01-09



REPÚBLICA PORTUGUESA

GABINETE DA SECRETÁRIA DE ESTADO DA SAÚDE

*Tomado. concluído.
19-01-10*

Conselho Diretivo
Fernando de Almeida
Presidente

José Maria Albuquerque
Vogal

J. M. Almeida

Exmo. Senhor
Dr. Fernando de Almeida
Presidente do Conselho Diretivo do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP
Av. Padre Cruz
1649-016 Lisboa

C/c DGS

SUA REFERÊNCIA	SUA COMUNICAÇÃO DE	NOSSA REFERÊNCIA N.º:	DATA
Of. n.º 3261	S/data	ENT.: 17067/2018 PROC. 110/18	12.12.2018

ASSUNTO: Integração da Fibrose Quística no painel das doenças rastreadas do Programa Nacional do Diagnóstico Precoce

Em aditamento ao ofício identificado em epígrafe, encarrega-me a Senhora Secretária de Estado da Saúde de remeter a V. Exa., cópia da Nota Interna n.º 10/AVS/2018 de 18 de dezembro de 2018, sobre o assunto supra identificado, na qual foi exarado o seguinte despacho:

“Concordo.
20.12.18
a) Raquel Duarte
Secretária de Estado da Saúde”

Com os melhores cumprimentos,

A Chefe do Gabinete

Ana Pedroso

(Ana Pedroso)

*Tomrei conhecimento
Glória Isidro
14/1/2019*

Glória Isidro
Coordenador DGH
Dep. Genética Humana

Gabinete da Secretária de Estado da Saúde
Av. João Crisóstomo, 9 - 5.º, 1049-062 Lisboa, PORTUGAL
TEL + 351 21 330 50 00 FAX + 351 21 330 51 24 EMAIL gabinete.ses@ms.gov.pt www.portugal.gov.pt



conen ↓
2/12/19

Secretária de Estado da Saúde
Raquel Duarte

NOTA INTERNA

PARA: /TO	Chefe do Gabinete Ana Pedroso	NºREF.: /REF.	10/AVS/2018
DE: /FROM	Ana Valente dos Santos	DATA: /DATE	18/12/18
ASSUNTO: /SUBJECT	Integração da Fibrose Quística no painel das doenças rastreadas do programa Nacional do Diagnóstico Precoce		

O rastreio neonatal da Fibrose Quística (FQ) permite, através do diagnóstico da doença nas primeiras semanas de vida, a intervenção precoce por equipa multidisciplinar nos 5 centros de Referência de Fibrose Quística. Esta abordagem está associada a melhores *outcomes* clínicos, incluindo melhor estado nutricional, menor deterioração pulmonar, diminuição do número de internamentos e aumento das taxas de sobrevivência.

A integração da Fibrose Quística no painel de Doenças rastreadas do Programa Nacional do Diagnóstico Precoce é fundamental para uma intervenção que se deseja o mais precoce possível.

Foi realizado um estudo piloto que incluiu 300 000 recém-nascidos rastreados entre 2013 e 2017 que determinou, para Portugal, a prevalência de FQ ao nascimento, a avaliação e redefinição de uma estratégia de rastreio adequada e avaliada positivamente, para os doentes e para a comunidade, a relação custo-benefício deste rastreio.

Relativamente ao impacto orçamental com resultado da integração da FQ no painel das doenças rastreadas do Programa Nacional do Diagnóstico Precoce foi estimado um impacto financeiro anual que possa vir a ser de € 165.000.

Em 2015, através da Portaria nº 234/2015 de 07 de Agosto, foi atualizado o preço do “teste do pézinho”, tendo sido, desde logo, incorporado o custo relativo ao rastreio da FQ. Por este motivo o INSA, IP, já assumiu poder continuar a acomodar este aumento de custos.

A Integração da Fibrose Quística no painel das doenças rastreadas do programa Nacional do Diagnóstico Precoce foi também avaliada pela DGS, tendo sido solicitado o parecer da Senhora Presidente da Comissão de Fibrose Quística – Profª. Drª. Celeste Barreto, que deu parecer favorável.

Sendo assim, é do meu entender, que se deve proceder à Integração da Fibrose Quística no painel das doenças rastreadas do programa Nacional do Diagnóstico Precoce.

Adjunta da Secretaria de Estado da Saúde

Anexo 4 – Despacho n.º 7276/2019, de 6 de agosto. Aprovação do Programa Nacional de Rastreio Neonatal

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Gabinete da Secretária de Estado da Saúde
Despacho n.º 7276/2019 ¹

Sumário: Aprova o Programa Nacional do Rastreio Neonatal (PNRN) e determina a sua implementação pelo Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I. P.

O Programa Nacional do Rastreio Neonatal (PNRN), anteriormente designado Programa Nacional de Diagnóstico Precoce (PNDP), criado por Despacho de Sua Exa. o Secretário de Estado Adjunto e da Saúde, de 6 de janeiro de 2010 — Despacho n.º 752/2010, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 7, de 12 de janeiro de 2010 tem por objetivo diagnosticar, nas primeiras semanas de vida, doenças que, uma vez identificadas, permitem o seu tratamento precoce evitando a ocorrência de atraso mental, doença grave irreversível ou a morte da criança.

O Programa Nacional de Rastreio Neonatal (PNRN) é um Programa Nacional de Saúde Pública, sediado no Porto e integrado organicamente no Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I. P. (INSA, I. P.), que tem por missão planear, implementar e avaliar o rastreio neonatal metabólico de recém-nascidos.

O presente programa dá continuidade ao PNDP, através da realização de testes de rastreio de várias doenças graves, quase todas genéticas, oferecidos a todos os recém-nascidos, sendo também conhecidos como o «teste do pezinho», permitindo identificar crianças que sofrem de doenças, que podem beneficiar de intervenção terapêutica precoce.

O rastreio neonatal mantém -se um programa nacional de sucesso e tem revelado uma elevada qualidade, que é bem patente na atual taxa de cobertura, superior a 99 % de todos os recém-nascidos, e pelo seu tempo médio de início de intervenção terapêutica de 10 dias.

Decorridos nove anos sobre a aprovação do Programa, importa proceder à sua atualização.

Assim, nos termos e ao abrigo do disposto na alínea g) do n.º 2 do artigo 3.º do Decreto-Lei n.º 27/2012, de 8 de fevereiro, determino:

1 — É aprovado Programa Nacional do Rastreio Neonatal (PNRN), que consta do anexo ao presente despacho, e do qual faz parte integrante.

2 — O Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I. P., deve proceder à implementação do Programa agora aprovado.

6 de agosto de 2019. — A Secretária de Estado da Saúde, *Raquel de Almeida Ferreira Duarte Bessa de Melo*.

¹ Publicado no *Diário da República*, 2.ª série (Parte c) — N.º 156 — 16 de agosto de 2019, pp. 141-147.
<https://dre.pt/application/conteudo/124006819>

ANEXO

Programa Nacional do Rastreamento Neonatal

1 – Introdução

O Programa Nacional de Rastreamento Neonatal (PNRN) é um Programa Nacional de Saúde Pública, sediado no Porto e integrado organicamente no Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I. P. (INSA, I. P.), que tem por missão planear, implementar e avaliar o rastreamento neonatal metabólico de recém-nascidos.

O rastreamento neonatal metabólico iniciou -se em 1979, por iniciativa do então Instituto de Genética Médica (IGM), incluindo inicialmente apenas o rastreamento da Fenilcetonúria (PKU). Atualmente, realizam -se testes de rastreamento de várias doenças graves, quase todas genéticas, oferecidos a todos os recém-nascidos. Estes testes, também conhecidos como o «teste do pezinho», permitem identificar crianças que sofrem de doenças, como a fenilcetonúria ou o hipotireoidismo congénito, que podem beneficiar de intervenção terapêutica precoce.

Os programas de rastreamento neonatal são programas integrados, incluindo componentes clínica, laboratorial e psicossocial. Têm por objetivo o diagnóstico, nas primeiras semanas de vida, de doenças que, uma vez identificadas, permitam o tratamento precoce evitando a ocorrência de atraso mental, doença grave irreversível ou a morte da criança. São assim programas clínicos que incluem prevenção secundária (diagnóstico precoce), terciária (redução de sequelas) e também primária (objeto de aconselhamento genético familiar).

Estes programas têm maior sucesso e eficiência quando existe uma estratégia concertada e eficaz entre as equipas de coordenação, as estruturas laboratoriais, os profissionais de saúde nos diferentes níveis de cuidados, e quando são bem compreendidos e aceites pela opinião pública e pelos doentes. Devem estar articulados com os organismos com responsabilidades na prestação de cuidados à criança, a todos os níveis, incluindo o do planeamento em Saúde.

A abrangência do rastreamento neonatal, o seu conteúdo, estrutura orgânica e governação, assumem variadas formas em diferentes países e, mesmo dentro do mesmo país, de acordo com a estrutura política nacional (por exemplo, quando estão organizados politicamente por estados, regiões ou províncias). A identificação das doenças a rastrear em cada Programa é definida por vários critérios, incluindo critérios de natureza científica baseados na evidência existente, avaliação do custo/benefício e opções de Saúde Pública. A escolha das doenças a rastrear tem em conta as tecnologias disponíveis, mas não depende apenas deste critério.

Os critérios a que as estruturas públicas de planeamento recorrem, para definir a lista das doenças rastreadas numa comunidade, baseiam-se em recomendações da OMS, que correspondem sucintamente a:

Razoabilidade médica e potencial de prevenção: há uma evidente vantagem para a criança;

Existência de terapêutica eficaz: disponível no sistema de saúde;

Razoabilidade na ótica da Saúde Pública: a natureza da doença e a prevalência justificam o rastreamento populacional e não o rastreamento baseado no risco;

Tecnologia de rastreamento disponível: acessível de modo a ser aplicado a um rastreamento populacional;

Custo/benefício: os benefícios são evidentes para a comunidade, com custos proporcionais.

2 – Contexto em Portugal

Pelo Despacho Ministerial de 13 de abril de 1981, foi criado no Instituto de Genética Médica a Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce.

O rastreio neonatal, no seu início, apenas incluía o rastreio da Fenilcetonúria (PKU), tendo sido os distritos de Porto, Braga e Funchal os primeiros a apresentar taxas de cobertura significativas.

Dirigido inicialmente à fenilcetonúria e ao hipotiroidismo congénito, duas doenças que, na criança, quando não tratadas conduzem a atraso mental, foi alargado em 2004 na Região Norte e em 2006 com âmbito nacional, a mais 24 doenças hereditárias do metabolismo. Este alargamento deveu-se à utilização da tecnologia de espectrometria de massa em tandem (MS/MS), que permite o diagnóstico de doenças hereditárias do metabolismo numa única amostra de sangue. Outras doenças como a hiperplasia congénita da suprarrenal e deficiência da biotinidase foram rastreadas em estudos piloto e poderão futuramente vir a ser incluídas no Programa Nacional se assim se justificar.

O rastreio neonatal mantém-se um programa nacional de sucesso e tem revelado uma elevada qualidade, que é bem patente na atual taxa de cobertura, superior a 99 % de todos os recém-nascidos, e pelo seu tempo médio de início de intervenção terapêutica de 10 dias.

Por despacho de 6 de janeiro de 2010 (Despacho n.º 752/2010) do Secretário de Estado Adjunto e da Saúde foi aprovado o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce (PNDP), até aqui vigente, sob a responsabilidade do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I. P., para dar enquadramento institucional ao rastreio neonatal. O presente programa dá continuidade ao PNDP.

Em finais de 2013 teve início um estudo piloto alargado do rastreio da Fibrose Quística, que foi finalizado com sucesso em 2018, e que agora se integra no PNRN.

As doenças integradas no painel deste Programa são raras e, se inicialmente este era um fator de discussão ou de controvérsia, hoje em dia as doenças raras são uma das prioridades da Direção-Geral da Saúde no nosso país, tal como na Europa.

O rastreio neonatal permitiu que até final de 2018 fossem rastreados mais de 3.750.000 recém-nascidos e identificados 2.125 casos de doenças raras, possibilitando que todos os doentes iniciassem de imediato um tratamento específico, evitando défice intelectual e outras alterações neurológicas ou extraneurológicas irreversíveis, com a consequente morbilidade ou mortalidade.

O rastreio e a confirmação do diagnóstico permitem o encaminhamento dos doentes para a rede de Centros de Referência Nacionais para o Tratamento das Doenças Hereditárias do Metabolismo definidos nos Despachos n.ºs 25 822/2005, 4326/2008 e 9414/2016, de 22 de julho.

O Despacho n.º 6669/2017 define a rede de Centros de Referência para o Tratamento da Fibrose Quística.

No ano de 2005, através dos Despachos n.ºs 14 319/2005, de 2 de junho, e 25 822/2005, de 15 de dezembro, foram determinadas as condições de comparticipação, quando prescritos pelos Centros de Tratamento, dos produtos dietéticos que, com caráter terapêutico são indicados para satisfazer as necessidades nutricionais dos doentes afetados de erros congénitos do metabolismo e define que os produtos

dietéticos constem de uma lista atualizável pela Direção-Geral da Saúde (DGS), anualmente ou sempre que tal se justifique, disponível no site da DGS.

Por sua vez, os medicamentos destinados ao tratamento da hiperfenilalaninemia (HFA) em doentes com fenilcetonúria (PKU) e em doentes com deficiência em tetrahydrobiopterina (BH4) beneficiam de um regime especial de comparticipação, conforme previsto no Despacho n.º 1261/2014, de S.E o Secretário de Estado da Saúde, desde que prescrito pelos Hospitais de Referência para Doenças Hereditárias do Metabolismo com Unidades de Doenças Metabólicas.

Desde a entrada em vigor do Decreto-Lei n.º 212/2006, de 27 de outubro, foram estabelecidas novas competências do INSA, I. P., passando este laboratório do Estado a ter a responsabilidade de «planear e executar o programa nacional de rastreio neonatal de diagnóstico precoce». Foi assim criada a oportunidade para reformular o rastreio neonatal, ajustando -o aos desafios do Plano Nacional de Saúde e dotando-o de uma estrutura de coordenação que assegure a sua sustentabilidade na década seguinte.

As atribuições do INSA, I. P., decorrentes da sua atual lei orgânica, aprovada pelo Decreto-Lei n.º 27/2012 de 8 de fevereiro, mantêm neste a atribuição de planear, executar e avaliar o programa nacional de rastreio neonatal.

Volvidos nove anos após a aprovação do PNDP, constata -se a necessidade de aprovar um novo Programa, atenta a experiência e evolução científica e tecnológica, entretanto ocorrida.

A alteração de designação do nome de Programa Nacional de Diagnóstico Precoce (PNDP) para Programa Nacional do Rastreamento Neonatal (PNRN) reflete melhor o âmbito do Programa e a terminologia em uso no plano internacional.

3 – Objetivos do Programa

O PNRN visa, com a sua atividade, responder a objetivos gerais e específicos

São objetivos gerais do Programa:

Assegurar o rastreio e diagnóstico neonatal, universal e que inclua o maior número possível de doenças hereditárias ou não, de acordo com os recursos disponíveis, e promover respostas de qualidade às necessidades dos doentes.

São objetivos específicos do Programa:

a) Rastrear e diagnosticar precocemente, na criança, doenças hereditárias ou não, cujo tratamento evite atraso mental, doença física irreversível ou a morte;

b) Encaminhar os doentes identificados para os Centros de Tratamento da rede nacional;

c) Contribuir para a gestão integrada dos cuidados e a resposta às necessidades desses doentes e das suas famílias;

d) Promover a investigação nessas doenças e a disseminação do conhecimento;

e) Desenvolver intervenções que melhorem o conhecimento das doenças identificadas pelo rastreio na comunidade e entre os profissionais de saúde.

4 – População-alvo

A população -alvo abrangida pelo PNRN são as crianças nascidas em Portugal independentemente da sua nacionalidade.

O rastreio não é obrigatório, estando sempre dependente da vontade dos pais. Porém, dado que para todas as doenças abrangidas existe tratamento, as vantagens para o bebé e para todo o ambiente em que está inserido são claras e evidentes.

O rastreio é suportado pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS), sendo gratuito para os pais.

5 – Horizonte temporal

O PNRN vigora por tempo indeterminado e integra o Plano Nacional de Saúde (PNS).

6 – Estratégias

As estratégias (E) para a implementação do PNRN desdobram-se em:

- 1) Estratégias de intervenção;
- 2) Estratégias de formação;
- 3) Estratégias de avaliação e planeamento;

São estratégias de intervenção do Programa:

E1 – Identificar as doenças hereditárias ou não, incluídas no rastreio neonatal, de acordo com os estudos de custo/eficiência, a evidência científica e os recursos disponíveis.

E2 – Assegurar a realização do rastreio neonatal, recorrendo aos procedimentos laboratoriais de maior qualidade para cada doença em particular.

E3 – Definir critérios para a confirmação do diagnóstico dos casos identificados pelo rastreio, de acordo com a melhor evidência científica.

E4 – Promover na estruturação da rede nacional de Centros de Tratamento, a garantia da universalidade do acesso e a mais elevada qualidade dos cuidados prestados em todo o ciclo de vida.

E5 – Encaminhar precocemente e de forma adequada os doentes para os Centros de Tratamento da rede nacional.

E6 – Promover a elaboração e difusão pelos Centros de Tratamentos e outros serviços de saúde de protocolos e orientações técnicas de boa prática profissional, para o acompanhamento clínico dos doentes.

E7 – Identificar as necessidades de saúde dos doentes identificados pelo rastreio, ao longo do seu ciclo de vida.

E8 – Promover e colaborar na monitorização dos ganhos em saúde dos doentes diagnosticados pelo Programa e seguidos nos centros de tratamento da rede nacional.

E9 – Propor a inclusão nos contratos-programa dos hospitais, de financiamento específico para os Centros de Tratamento da rede nacional.

E10 – Divulgar os apoios sociais e os recursos existentes de que possam beneficiar os doentes seguidos nos centros de tratamento da rede nacional.

E11 – Facilitar a articulação com as associações de doentes nesta área, de modo a manter a escuta e colaboração permanente no interesse dos doentes.

E12 – Colaborar na divulgação dos projetos de investigação e desenvolvimento (I&D) relativos às doenças identificadas pelo rastreio neonatal.

E13 – Participar na divulgação dos programas de financiamento de I&D junto da comunidade científica, no âmbito das doenças abrangidas pelo Programa.

E14 – Promover e colaborar em iniciativas que visem facilitar o acesso a novos medicamentos para as doenças diagnosticadas pelo rastreio neonatal.

E15 – Divulgar de forma ativa junto dos centros de tratamento, serviços de saúde e comunidade, os recursos existentes em Portugal e na União Europeia na prevenção, tratamento e investigação nas doenças abrangidas pelo Programa.

E16 – Participar nas iniciativas que decorrem a nível europeu no âmbito do rastreio neonatal, quer se relacionem com aspetos científicos, normativos ou outros.

São estratégias de formação

E17 – Desenvolver iniciativas que visem reformular os programas curriculares no ensino pré-graduado das ciências da saúde, para melhorar o conhecimento das doenças abrangidas pelo Programa.

E18 – Promover iniciativas que visem a formação de competências específicas nestas doenças, dirigidas a médicos e outros profissionais, incluindo enfermeiros, carreiras técnicas e pessoal auxiliar.

E19 – Elaborar e divulgar documentos e outros materiais pedagógicos para profissionais de saúde em exercício.

E20 – Elaborar e divulgar às equipas de saúde escolar e aos agentes educativos orientações técnicas sobre o apoio na escola a estes doentes.

E21 – Promover e colaborar em iniciativas nos meios de comunicação social, cujo objetivo seja melhorar o conhecimento, a inclusão e a não discriminação dos doentes e dos seus familiares.

São estratégias de avaliação e planeamento;

E22 – Inventariar as bases de dados existentes sobre as doenças do Programa, incluindo as das associações de doentes e da indústria farmacêutica, e estudar mecanismos de compatibilidade.

E23 – Adotar a nomenclatura e a classificação das doenças que vier a ser utilizada pelo Programa Nacional das Doenças Raras, se esta tiver aplicação.

E24 – Colaborar com o Observatório Nacional de Doenças Raras, quando este for implementado.

E25 – Colaborar e participar em iniciativas de vigilância epidemiológica no âmbito destas doenças.

7 – Órgãos do Programa

O PNRN estrutura -se de acordo com os seguintes órgãos:

- a) Presidente;
- b) Comissão Técnica Nacional;
- c) Comissão Executiva;

7.1 – Composição dos órgãos

7.1.1 – Presidente do Programa

O Presidente do PNRN é, por inerência, o presidente do Conselho Diretivo do INSA, I. P.;

7.1.2 – Comissão Técnica Nacional

A Comissão Técnica Nacional é composta por nove a onze membros, para além do Presidente, incluindo os três membros da Comissão Executiva. Inclui profissionais de saúde e de outras áreas de reconhecido mérito profissional e científico e representantes de Associações ou Sociedades científicas.

As normas de funcionamento da Comissão Técnica Nacional constam de regulamento interno a elaborar e aprovar pelos seus membros, que igualmente definirá o modo de participação de peritos, representantes dos doentes e outros intervenientes, quando tal for considerado necessário.

A composição nominal da Comissão Técnica Nacional é aprovada por deliberação do Conselho Diretivo do INSA, I. P., cabendo, quando for o caso, às Sociedades ou Associações indicarem os seus representantes.

7.1.3 – Comissão Executiva

A Comissão Executiva é composta por três membros designados pelo Conselho Diretivo do INSA, I. P., devendo ter na sua composição, necessariamente, um médico e por inerência o responsável pela Unidade de Rastreamento Neonatal, Metabolismo e Genética.

A Comissão Executiva é coordenada pelo responsável pela Unidade de Rastreamento Neonatal, Metabolismo e Genética.

As normas de funcionamento da Comissão Executiva constam de regulamento interno a elaborar e aprovar pelos seus membros.

7.2 – Competências dos órgãos

7.2.1 – Presidente do Programa

Compete ao Presidente do Programa:

- a) Assegurar a gestão estratégica do Programa, tendo em conta o Plano Nacional de Saúde e as prioridades e políticas em Saúde, bem como as opções estratégicas do INSA, I. P.;
- b) Assegurar a ligação do Programa aos diferentes organismos do Ministério da Saúde.
- c) Assegurar o funcionamento integrado do Programa;

7.2.2 – Comissão Técnica Nacional

Compete à Comissão Técnica Nacional

- a) Definir as orientações estratégicas do Programa;
- b) Pronunciar -se, a título consultivo, sobre o plano e o relatório de atividades do PNRN, a apresentar pela Comissão Executiva;
- c) Pronunciar -se sobre todas as questões que lhe sejam submetidas pelo Presidente do Programa;
- d) Contribuir para divulgar o Programa na comunidade científica e na sociedade civil.

7.2.3 – Comissão Executiva

Compete à Comissão Executiva:

- a) Articular as atividades com os responsáveis das diferentes estruturas;
- b) Avaliar e desenvolver a articulação com a rede de Centros de Tratamento;
- c) Acompanhar a atividade da Unidade de Rastreamento Neonatal, Metabolismo e Genética do INSA;
- d) Assegurar a ligação do Programa e seus órgãos com os coordenadores dos Centros de Tratamento;
- e) Facilitar e promover o diálogo com os doentes, acolhendo e apoiando a resolução das suas necessidades;
- f) Apresentar, ao Presidente do Programa, propostas de melhoria, incluindo o alargamento do âmbito do Programa ou das tecnologias existentes e a sua articulação com os Centros de Tratamento.

8 – Recursos associados

O desenvolvimento harmonioso do Programa pressupõe a articulação eficaz com/entre as seguintes estruturas:

- a) Unidade de Rastreamento Neonatal, Metabolismo e Genética;
- b) Base de dados;
- c) Website;
- d) Centros de Saúde ou outros locais de colheitas nacionais;
- e) Centros de Tratamento.

8.1 – Unidade de Rastreamento Neonatal, Metabolismo e Genética

Esta Unidade é composta por um laboratório de prestação de serviços, que se dedica à realização de exames laboratoriais de rastreio em amostras de sangue de recém-nascidos, e pelo Secretariado da Unidade, que assegura o bom funcionamento do sistema de receção e registo das fichas de rastreio.

Dispõe de recursos tecnológicos próprios, para desempenhar esta atividade, e articula-se com outros laboratórios desta Unidade em complementaridade, nomeadamente para confirmação bioquímica e molecular dos casos rastreados, e no diagnóstico e investigação das Doenças Hereditárias do Metabolismo.

8.2 – Base de dados

O Programa dispõe de uma base de dados específica de apoio ao rastreio, cuja implementação obedece à legislação em vigor.

8.3 – Website

O Programa tem um microsite próprio, integrado no site do INSA, I. P., o qual deverá permitir a divulgação de resultados aos pais dos recém-nascidos e outras informações de interesse relativas à sua atividade.

9 – Acompanhamento e avaliação

O Programa será acompanhado e avaliado periodicamente pela Comissão Técnica Nacional e prestará a informação que lhe for solicitada pelas diferentes estruturas do Ministério da Saúde de acordo com as suas competências.

A avaliação periódica realiza -se com base em indicadores internacionalmente aceites e de acordo com os objetivos do Programa.

Sempre que for considerado adequado, será avaliado por entidades externas, nacionais, comunitárias ou internacionais.

Anexo 5 – Despacho n.º 752/2010, de 12 de janeiro. Aprovação do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Gabinete do Secretário de Estado Adjunto e da Saúde
Despacho n.º 752/2010 ¹

O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce é um programa que tem por objectivo 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. A cobertura do Programa, que teve o seu início em 1979, é hoje superior a 99 % dos recém-nascidos, sendo o seu sucesso indiscutível.

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

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

Assim, nos termos e ao abrigo do disposto no n.º 2 do artigo 1.º e na alínea b) do n.º 4 do artigo 3.º do Decreto-Lei n.º 271/2007, de 26 de Julho, determino:

- 1 – É aprovado o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce, constante do anexo ao presente despacho, do qual faz parte integrante.
- 2 – O Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I. P., deve proceder à implementação do Programa agora aprovado.

6 de Janeiro de 2010. — O Secretário de Estado Adjunto e da Saúde, Manuel Francisco Pizarro Sampaio e Castro.

Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

I – Introdução

O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce (PNDP) é um Programa Nacional de Saúde Pública, cuja componente laboratorial está centralizada num único laboratório nacional: a Unidade de Rastreio Neonatal. Está sediado no Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães (CGMJM) no Porto e depende hierarquicamente do presidente do Conselho Directivo do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, I. P. (INSA).

¹ Publicado no *Diário da República*, 2.ª série — N.º 78 — 12 de janeiro de 2010, pp. 1434-1437.

Os programas de rastreio neonatal são integrados, incluindo quer uma componente clínica quer uma componente laboratorial. Têm por objectivo o diagnóstico nas primeiras semanas de vida de doenças que, uma vez identificadas, permitam o tratamento precoce que evite a ocorrência de atraso mental, doença grave irreversível ou a morte da criança. São assim programas clínicos que incluem prevenção secundária (diagnóstico precoce), terciária (reduzir sequelas) e também primária, pelo aconselhamento genético.

Os programas têm maior sucesso e eficiência quando é obtida uma boa colaboração entre as equipas de coordenação, as estruturas laboratoriais, os profissionais de saúde nos diferentes níveis de cuidados e são bem compreendidos e aceites pela opinião pública e pelos doentes. Devem estar articulados com os organismos públicos com responsabilidades na prestação de cuidados à criança, seja no que se refere aos rastreios (por exemplo, os rastreios auditivo e do citomegalovírus), seja no âmbito do planeamento em Saúde.

A amplitude do rastreio neonatal, o seu conteúdo, estrutura orgânica e governação, variam entre os diferentes países e, mesmo dentro do mesmo país, de acordo com a estrutura política nacional (por exemplo, quando estão organizados politicamente por estados, regiões ou províncias). A identificação das doenças a rastrear em cada Programa é definida por vários critérios, incluindo critérios de natureza científica da evidência existente, avaliação do custo/benefício e opções de Saúde Pública. A identificação das doenças tem que ter em conta as tecnologias disponíveis, mas não pode apenas depender deste critério.

Os critérios a que as estruturas públicas de planeamento recorrem, para definir a lista das doenças rastreadas nessa comunidade, baseiam-se essencialmente em (adaptado do Washington State Department of Health):

- a) Razoabilidade médica e potencial de prevenção: há uma evidente vantagem para a criança;
- b) Terapêutica disponível: existente e disponível no sistema de saúde;
- c) Razoabilidade de Saúde Pública: a natureza da doença e a prevalência justificam o rastreio populacional e não o rastreio baseado no risco;
- d) Tecnologia disponível: acessível de modo a ser aplicado a um rastreio populacional;
- e) Custo/benefício e custo/eficiência: os benefícios são evidentes para a comunidade.

II – Contexto em Portugal

Pelo Despacho Ministerial de 13 de Abril de 1981, foi criado no Instituto de Genética Médica a Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce.

O PNPD teve um enorme sucesso e tem revelado uma elevada qualidade, que é bem patente na sua taxa de cobertura superior a 99 % dos recém-nascidos e pelo seu tempo médio de intervenção terapêutica – 11/12 dias. Dirigido inicialmente à fenilcetonúria e ao hipotiroidismo, duas doenças que, na criança, quando não tratadas acarretam atraso mental, foi alargado mais tarde em 2004 na Região Norte e com âmbito nacional em 2006, a mais 23 doenças hereditárias do metabolismo. Este alargamento da amplitude deve-se à utilização da tecnologia MS/MS, que permite o diagnóstico de doenças hereditárias do metabolismo numa única amostra de sangue. Outras doenças como a fibrose quística, hiperplasia congénita da supra-renal e deficiência da biotinidase foram rastreadas em estudos-piloto e poderão futuramente vir a ser incluídas no Programa Nacional.

O rastreio e a confirmação do diagnóstico permitem o encaminhamento dos doentes para a rede de Centros de Tratamento, sediados em instituições hospitalares de referência. A última actualização da lista foi efectuada pelo Despacho Ministerial n.º 4326/2008, de 23 de Janeiro. Para permitir de maneira eficaz que os doentes identificados pelo PNDP tenham acesso a produtos alimentares adequados à sua doença, o despacho n.º 14319/2005, de 2 de Junho, estabelece os mecanismos necessários, de acordo com a prescrição num Centro de Tratamento.

O PNDP foi-se expandindo face aos desafios encontrados no seu desenvolvimento graças ao empenho e dinamismo dos membros da Comissão Nacional e do seu presidente, Dr. Rui Vaz Osório. Porém, não ficou identificado na lista dos Programas Nacionais do Programa para o Plano Nacional de Saúde, nem foi actualizada a sua composição.

O Decreto-Lei n.º 212/2006, de 27 de Outubro, estabeleceu as novas competências do INSA, I. P., descritas no Decreto-Lei n.º 271/2007, de 26 de Julho, tendo passado a ter a responsabilidade de «planear e executar o programa nacional de rastreio neonatal de diagnóstico precoce». Foi assim criada a oportunidade para reformular o PNDP, ajustando-o aos desafios do Plano Nacional de Saúde e dotando-o de uma estrutura de coordenação que assegure a sua sustentabilidade na próxima década.

Por outro lado, a publicação, em 7 de Abril de 2009, do regulamento de organização e funcionamento do INSA, I. P., cria a Unidade de Rastreio Neonatal, atribuindo-lhe a competência de «realização de exames laboratoriais de rastreio em amostras de sangue em recém-nascido», criando assim, formalmente, a unidade de suporte operacional à actividade do PNDP.

III – Objectivos

O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce visa, com a sua actividade, responder aos seguintes objectivos:

Geral:

Assegurar o rastreio e diagnóstico neonatal, universal e que inclua o maior número possível de doenças hereditárias ou não, de acordo com os recursos disponíveis, e promover respostas de qualidade às necessidades dos doentes.

Específicos:

- 1 – Rastrear e diagnosticar precocemente, na criança, doenças hereditárias ou não, cujo tratamento evite atraso mental, doença física irreversível ou a morte;

- 2 – Encaminhar os doentes identificados para os Centros de Tratamento da rede nacional;
- 3 – Contribuir para a gestão integrada dos cuidados e a resposta às necessidades desses doentes e das suas famílias;
- 4 – Promover a investigação nessas doenças e a disseminação do conhecimento;
- 5 – Desenvolver intervenções que melhorem o conhecimento das doenças identificadas pelo rastreio na comunidade e entre os profissionais de saúde.

IV – População –alvo

A população-alvo abrangida pelo PNDP é a das crianças nascidas em Portugal independentemente da sua nacionalidade.

V – Horizonte temporal

O PNDP é parte integrante do Plano Nacional de Saúde (PNS), cujo limite temporal é 2010. Deste modo, o PNDP passa a integrar desde já a lista dos Programas Nacionais do PNS e será tido em conta nas iniciativas que se realizem para elaborar o novo PNS, com o limite temporal que for estabelecido.

VI – Estratégias

As estratégias para a implementação do PNDP, desdobram-se em:

- 1) Estratégias de intervenção;
- 2) Estratégias de formação; e
- 3) Estratégias de colheita e análise da informação.

1 – Estratégias de intervenção

- E1 – Identificar as doenças hereditárias ou não, incluídas no rastreio neonatal, de acordo com os estudos de custo/eficiência, a evidência científica e os recursos disponíveis.
- E2 – Assegurar a realização do rastreio neonatal, recorrendo aos procedimentos laboratoriais de maior qualidade para cada doença em particular.
- E3 – Definir critérios para a confirmação do diagnóstico dos casos identificados pelo rastreio, de acordo com a melhor evidência científica.
- E4 – Estruturar a rede nacional de centros de tratamento, que assegure a universalidade do acesso e a mais elevada qualidade dos cuidados prestados em todo o ciclo de vida.
- E5 – Encaminhar precocemente e de forma adequada os doentes para os centros de tratamento da rede nacional.
- E6 – Promover a elaboração e difusão pelos centros de tratamentos e outros serviços de saúde de protocolos e orientações técnicas de boa prática profissional, para o acompanhamento clínico dos doentes.

- E7 – Identificar de forma sistemática as necessidades de saúde não satisfeitas dos doentes identificados pelo rastreio, ao longo do seu ciclo de vida.
- E8 – Promover e colaborar na monitorização dos ganhos em saúde dos doentes diagnosticados pelo PNNDP e seguidos nos centros de tratamento da rede nacional.
- E9 – Propor a inclusão nos contratos-programa com os hospitais, de financiamento específico para os centros de tratamento da rede nacional.
- E10 – Divulgar os apoios sociais e os recursos existentes de que possam beneficiar os doentes seguidos nos centros de tratamento da rede nacional.
- E11 – Facilitar a articulação com as associações de doentes nesta área, de modo a manter a escuta e colaboração permanente no interesse dos doentes.
- E12 – Colaborar na divulgação dos projectos de investigação e desenvolvimento (I&D) relativos às doenças identificadas pelo rastreio neonatal.
- E13 – Participar na divulgação dos programas de financiamento de I&D junto da comunidade científica, no âmbito das doenças abrangidas pelo PNNDP.
- E14 – Promover e colaborar em iniciativas que visem facilitar o acesso a novos medicamentos para as doenças diagnosticadas pelo rastreio neonatal.
- E15 – Divulgar de forma activa junto dos centros de tratamento, serviços de saúde e comunidade, os recursos existentes em Portugal e na União Europeia na prevenção, tratamento e investigação nas doenças abrangidas pelo PNNDP.
- E16 – Procurar participar nas iniciativas que decorrem a nível europeu no âmbito do rastreio neonatal, quer se relacionem com aspectos científicos, normativos ou outros.

2 – Estratégias de formação

- E17 – Desenvolver iniciativas que visem reformular os programas curriculares no ensino pré-graduado das ciências da saúde, para melhorar o conhecimento das doenças abrangidas pelo PNNDP.
- E18 – Promover iniciativas que visem a formação de competências específicas nestas doenças, dirigidas a médicos e outros profissionais incluindo enfermeiros, carreiras técnicas e pessoal auxiliar.
- E19 – Elaborar e divulgar documentos e outros materiais pedagógicos para profissionais de saúde em exercício.
- E20 – Elaborar e divulgar às equipas de saúde escolar e aos agentes educativos orientações técnicas sobre o apoio na escola a estes doentes.
- E21 – Promover e colaborar em iniciativas nos meios de comunicação social, cujo objectivo seja melhorar o conhecimento, a inclusão e a não discriminação dos doentes e dos seus familiares.

3 – Estratégias de colheita e análise de informação

E22 – Inventariar as bases de dados existentes sobre as doenças do PNDP, incluindo das associações de doentes e da indústria farmacêutica, e estudar mecanismos de compatibilidade.

E23 – Adotar a nomenclatura e a classificação das doenças que vier a ser utilizada pelo Programa Nacional das Doenças Raras, se esta tiver aplicação.

E24 – Colaborar com o Observatório Nacional de Doenças Raras, quando este for implementado.

E25 – Colaborar e participar em iniciativas de vigilância epidemiológica no âmbito destas doenças.

VII – Estrutura

O PNDP estrutura-se de acordo com os seguintes órgãos, a quem são atribuídos um conjunto específico de funções. Para desenvolver a sua actividade, articula-se também com um conjunto de estruturas, adiante melhor descritas.

1 – Órgãos de coordenação

São órgãos de coordenação do PNDP, os seguintes:

- a) Presidente
- b) Comissão Técnica Nacional
- c) Comissão Executiva

1.1 – Composição dos órgãos

A composição dos órgãos de coordenação é a seguinte:

- a) Presidente: é o presidente do Conselho Directivo do INSA, podendo delegar numa personalidade de reconhecido mérito científico;
- b) Comissão Técnica Nacional: terá sete a nove membros, incluindo os três membros da comissão executiva. Inclui profissionais de saúde e de outras áreas de reconhecido mérito profissional e científico e representantes de associações ou sociedades científicas. A Comissão terá um regulamento interno, que definirá o modo de participação de peritos, representantes dos doentes e outros intervenientes, quando tal for considerado necessário. A composição nominal da Comissão é aprovada pelo Conselho Directivo do INSA, cabendo, quando for o caso às sociedades ou associações indicarem os seus representantes;
- c) Comissão Executiva: composta por três membros designados pelo Conselho Directivo do INSA que designará também o coordenador.

Inclui um médico e por inerência o responsável pela Unidade de Rastreio Neonatal.

1.2 — Funções dos órgãos

As funções dos órgãos são as seguintes:

a) Presidente

Compete ao Presidente, genericamente:

- 1 — Assegurar a gestão estratégica do PNDP, tendo em conta o Plano Nacional de Saúde e as prioridades e políticas em Saúde, bem como as opções estratégicas do INSA;
- 2 — Assegurar a ligação do PNDP aos diferentes organismos do Ministério da Saúde.

b) Comissão Técnica Nacional Compete à Comissão Técnica Nacional, genericamente:

- 1 — Acompanhar de forma permanente o desenvolvimento do PNDP;
- 2 — Estudar e apresentar propostas de melhoria, incluindo o alargamento do âmbito do programa ou das tecnologias existentes e a sua articulação com os Centros de Tratamento;
- 3 — Propor e realizar estudos de custo/benefício e custo/efectividade;
- 4 — Propor e dinamizar actividades de investigação, nomeadamente de tipo epidemiológico;
- 5 — Contribuir para divulgar o PNDP na comunidade científica e na sociedade civil.

c) Comissão Executiva

Compete à Comissão Executiva, genericamente:

- 1 — Assegurar o funcionamento integrado do PNDP;
- 2 — Articular as actividades com os responsáveis das diferentes estruturas;
- 3 — Avaliar e desenvolver a articulação com a rede de centros de tratamento e o controle de qualidade da Unidade de Rastreio Neonatal;
- 4 — Assegurar a ligação da Comissão Executiva com o presidente do INSA, o director do CGMJM e os coordenadores dos centros de tratamento;
- 5 — Facilitar e promover o diálogo com os doentes, acolhendo e apoiando a resolução das suas necessidades.

2 — Estruturas associadas

O desenvolvimento harmonioso do Programa pressupõe a articulação eficaz com um conjunto de estruturas.

2.1 — Estruturas associadas

- a) Unidade de Rastreio Neonatal;
- b) Área de Produtos Dietéticos Hipoproteicos;
- c) Base de dados das fichas;
- d) *Website* do INSA.

2.2 — Articulação

a) Unidade de Rastreio Neonatal

Esta Unidade é composta por um laboratório de prestação de serviços, que se dedica à realização de exames laboratoriais de rastreio em amostras de sangue de recém-nascidos, e pelo Secretariado da Unidade, que assegura o bom funcionamento do sistema de recepção e registo das fichas de rastreio. Dispõe de recursos tecnológicos próprios, para desempenhar esta actividade, e articula-se com outros laboratórios do INSA, em complementaridade, nomeadamente para confirmação de diagnósticos e investigação de novas tecnologias.

b) Área de Produtos Dietéticos Hipoproteicos

Esta área do CGMJM assegura a aquisição dos produtos dietéticos hipoproteicos prescritos nos centros de tratamento e a sua distribuição pelos doentes, de maneira eficiente e tanto quanto possível, de proximidade. Esta área articula-se de forma estreita com a Comissão Executiva do Programa.

c) Base de dados das fichas

As fichas são armazenadas de acordo com a lei e tendo em conta as orientações que vierem a ser definidas pela Comissão de Ética do INSA, tendo em atenção as disposições actuais no período de transição.

d) Website do INSA

A informação do PNDP ocupará um espaço específico no site do INSA e deverá manter as funcionalidades actualmente existentes, nomeadamente no que toca à divulgação de resultados aos pais dos recém-nascidos e de outras informações de interesse relativas à sua actividade.

VIII — Acompanhamento e avaliação

O PNDP será acompanhado e avaliado periodicamente pelo Conselho Directivo do INSA e prestará a informação que lhe for solicitada pelas diferentes estruturas do Ministério da Saúde de acordo com as suas competências. Sempre que for considerado adequado, será avaliado por entidades externas. A avaliação periódica realiza-se com base em indicadores que serão desenvolvidos pela Comissão Técnica Nacional.

Anexo 6 – Medalha de Serviços Distintos do Ministério da Saúde – Grau Ouro, concedida ao Programa, a 5 de abril de 2019



Anexo 7 – Programa da Sessão Comemorativa dos 40 Anos do PNRN

40 Anos do Programa Nacional de Rastreio Neonatal

Passado, Presente e Futuro



PROGRAMA NACIONAL DE RASTREIO NEONATAL

14
maio
2019

Porto | Biblioteca Municipal Almeida Garrett
Rua de D. Manuel II - Jardins do Palácio de Cristal

Programa provisório

9:15 Abertura do secretariado

9:45 Sessão de abertura
Ministério da Saúde

10:00 Programa Nacional de Rastreio Neonatal – O Presente

Fernando de Almeida – Presidente do Conselho Diretivo do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge
Direção-Geral da Saúde (a definir)
Administração Regional da Saúde (a definir)

10:45 Pausa para café

11:05 Rastreio Neonatal na Europa

Moderação: Laura Vilarinho – Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge

Newborn blood spot screening in Sweden, past, present and future
Rolf Zetterström – Karolinska Institutet, Sweden

Harmonisation of neonatal screening in Europe: an uphill battle
Gerard Loeber – International Society of Newborn Screening

12:15 Os 40 anos do Programa Nacional de Rastreio Neonatal – Sessão solene e Homenagens

Conferência: Uma vida – Rui Vaz Osório – Ex-Presidente do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce
Ministério da Saúde
Direção-Geral da Saúde
Câmara Municipal do Porto

13:25 Intervalo para almoço

14:45 Mesa Redonda: Olhares – Centros de Referência para o Tratamento

Moderação: Paulo Pinho e Costa – Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge

Doenças Hereditárias do Metabolismo

Esmeralda Martins – Centro Materno Infantil do Norte (Centro Hospitalar Universitário do Porto)

Hipotiroidismo Congénito

Lurdes Sampaio – Hospital Santa Maria (Centro Hospitalar de Lisboa Norte)

Fibrose Quística

Celeste Barreto – Hospital Santa Maria (Centro Hospitalar de Lisboa Norte)

Associação Portuguesa da Fenilcetonúria e outras Doenças Metabólicas – Um outro olhar

16:30 Encerramento

Organização: Comissão Executiva do Programa | Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética, Centro de Saúde Pública Doutor Gonçalves Ferreira
Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP



Anexo 8 – Despacho n.º 4502/2012, de 29 de março. Nomeação dos Órgãos de Coordenação do PNDP

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I. P.

Despacho n.º 4502/2012 ¹

Nomeação dos Órgãos de Coordenação do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

O Programa Nacional de diagnóstico Precoce (PNDP), é um programa que tem por objetivo diagnosticar, nas primeiras semanas de vida, doenças que, uma vez identificadas, permitem o tratamento precoce que evite a ocorrência de atraso mental, doença grave irreversível ou a morte da criança. A cobertura do Programa, que teve o seu início em 1979, é hoje superior a 99 % dos recém nascidos, sendo o seu sucesso indiscutível.

Nessa medida, foi criado por Despacho de S. Exa. o Secretário de Estado Adjunto e da Saúde, de 6 de janeiro de 2010 — Despacho n.º 752/2010, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 7, de 12 de janeiro de 2010, o PNDP.

O PNDP estrutura-se de acordo com os seguintes órgãos, aos quais é atribuído um conjunto específico de funções.

Para desenvolver a sua atividade, articula-se também com um conjunto de estruturas, conforme referido no ponto VII — Estruturas, do Despacho supra. Ora, nos termos do n.º 1.1. deste ponto, é referida a composição dos órgãos de coordenação do PNDP, competindo ao Conselho Diretivo do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, I. P. (INSA), a incumbência de nomear a Comissão Técnica Nacional (CTN), a Comissão Executiva (CE), bem como o seu coordenador.

Assim, determina-se, ao abrigo do n.º 1.1., que:

Presidente do PNDP será:

O Prof. Doutor *José Manuel Domingos Pereira Miguel*, Presidente do Conselho Diretivo do INSA.

A Comissão Técnica Nacional (CTN) é constituída pelos seguintes elementos:

Pela Prof.ª Doutora Maria do Céu Machado, Professora Associada de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Chefe de Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE;

Pelo Prof. Doutor Alberto António Caldas Afonso, Professor Associado de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Chefe de Serviço de Pediatria, Hospital São João EPE, Porto;

¹ Publicado no *Diário da República*, 2.ª série — N.º 64 — 29 de março de 2012, p. 11336.

Pelo Prof. Doutor João Manuel Videira Amaral, Professor Catedrático Jubilado de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa;

Pelo Prof. Doutor José Henrique de Barros, Professor Catedrático de Epidemiologia e Diretor do Departamento de Epidemiologia Clínica, Medicina Preditiva e Saúde Pública da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto;

Pela Dra. Maria Eufémia Reis Martins Ribeiro, Chefe de Serviço de Ginecologia e Obstetrícia e especialista de Genética Clínica, Diretora Clínica da Clipóvoa/Espírito Santo Saúde, Hospitais Privados de Portugal, SGPS, S. A.;

E Dr. Rui Vaz Osório, Chefe de Serviço de Genética

A Comissão Executiva (CE) é constituída pelos seguintes elementos:

Pela Doutora Laura Ferreira Teixeira Vilarinho, Investigadora Auxiliar, Responsável da Unidade de Rastreio Neonatal, do Departamento de Genética, do INSA, que será a sua Coordenadora;

Pelo Doutor Paulo Manuel de Castro Pinho e Costa, Investigador Principal da Unidade de Investigação e Desenvolvimento, do Departamento de Genética, do INSA;

E pela Doutora Luísa Maria Diogo Matos, Chefe de Serviço de Pediatria, Responsável pelo Centro de Tratamento do PNDP de Coimbra, no Hospital Pediátrico de Coimbra.

12 de março de 2012. — O Presidente do INSA, I. P., Prof. Doutor *José Pereira Miguel*.

Anexo 9 – Despacho n.º 7352/2015, de 26 de junho. Alteração dos elementos que integram os Órgãos de Coordenação do PNDP

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I. P.

Despacho n.º 7352/2015 ¹

**Alteração dos elementos que integram os órgãos
de coordenação do PNDP**

O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce (PNDP) foi criado por Despacho de Sua Exa. O Secretário de Estado Adjunto e da Saúde, de 6 de janeiro de 2010 — Despacho n.º 752/2010, publicado no *Diário da República*, 2.ª série, n.º 7, de 12 de janeiro de 2010.

Através do Despacho n.º 4502/2012, do Presidente do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I. P. (INSA, I. P.), Prof. Doutor José Pereira Miguel, de 12 de março, publicado no *Diário da República*, 2.ª série, n.º 64 de 29 de março de 2012, foram nomeados os elementos que integram os órgãos de coordenação do PNDP.

Presentemente, dado que o Presidente do Conselho Diretivo do INSA, I. P., é por inerência o Presidente do PNDP e é necessário substituir um elemento da Comissão Técnica Nacional do PNDP, determina-se ao abrigo do n.º 1.1 do ponto VII, correspondente à Estrutura do PNDP, que:

- 1 — O Presidente do PNDP passe a ser o Dr. Fernando de Almeida, Presidente do Conselho Diretivo do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I. P., e
- 2 — A Dr.ª Maria Eufémia Reis Martins Ribeiro, é substituída pela Dr.ª Rosa Arménia Martins Campos, assistente hospitalar graduada de Pediatria do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho (pediatra com competência em endocrinologia).
- 3 — O presente despacho produz efeitos a 20 de novembro de 2014.

26 de junho de 2015. — O Presidente do Conselho Diretivo do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I. P., *Fernando de Almeida*.

¹ Publicado no *Diário da República*, 2.ª série — N.º 128 — 3 de julho de 2015, p. 17800.

Anexo 10 – Despacho n.º 2419/2021, 22 de fevereiro. Alteração da composição dos órgãos de coordenação do PNRN

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I. P.

Despacho n.º 2419/2021 ¹

Sumário: Alteração da composição dos órgãos de coordenação do Programa Nacional do Rastreio Neonatal.

O Programa Nacional de Rastreio Neonatal (PNRN) que vem dar continuidade ao Programa Nacional de Diagnóstico Precoce (PNDP) criado por Despacho de Sua Exca. O Secretário de Estado Adjunto e da Saúde, de 16 de agosto de 2019 — Despacho n.º 7276/2019, publicado no *Diário da República*, 2.ª série, n.º 156, de 16 de agosto de 2019 é um programa nacional de saúde pública cujo objetivo é assegurar o rastreio e diagnóstico neonatal, em todos os recém-nascidos, do maior número possível de doenças, em que o tratamento atempado possa evitar atraso mental, doença física irreversível ou mesmo a morte. A cobertura do Programa, que teve o seu início em 1979, é hoje superior a 99 % dos recém-nascidos, sendo o seu sucesso indiscutível.

Nessa conformidade transitam para o PNRN os órgãos de coordenação do PNDP, que seguidamente se renomeiam, sendo a Comissão Técnica Nacional reforçada (por substituição) com um novo elemento com experiência em Genética Clínica, tendo em conta o crescente número e complexidade das doenças genéticas rastreadas e registando -se a substituição de um elemento na Comissão Executiva.

Assim, determina -se, ao abrigo do artigo 7.º do Despacho supracitado, que:

O Presidente do PNRN é, por inerência:

O Dr. Fernando José Ramos Lopes de Almeida, Presidente do Conselho Diretivo do INSA.

A Comissão Técnica Nacional (CTN) é constituída pelos seguintes elementos:

Prof.ª Doutora Maria do Céu Machado, Professora Catedrática jubilada, da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, (FMUL);

Prof. Doutor Alberto António Caldas Afonso, Professor Catedrático de Pediatria do ICBAS/UP, Diretor do Centro Materno Infantil do Norte do Centro Hospitalar do Porto/CMIN;

Prof. Doutor José Henrique de Barros, Professor Catedrático de Epidemiologia e Diretor do Departamento de Epidemiologia Clínica, Medicina Preditiva e Saúde Pública da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto;

¹ Publicado no *Diário da República*, 2.ª série (Parte C) — N.º 43 — 3 de março de 2021, p. 165-66.

Dr.^a Rosa Arménia Martins Campos, Assistente Graduada Sênior de Pediatria, do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho (pediatra com competência em endocrinologia pediátrica);

Dr. Rui Vaz Osório, Chefe de Serviço de Genética, aposentado

Prof. Doutor Sérgio Manuel Madeira Castedo, Professor Associado de Genética Médica da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Investigador e Membro do Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida (CNPMA);

A Comissão Executiva (CE) é constituída pelos seguintes elementos:

Doutora Laura Ferreira Teixeira Vilarinho, Investigadora Auxiliar, Responsável da Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética do Departamento de Genética Humana, do INSA, que será a sua Coordenadora;

Doutor Paulo Manuel de Castro Pinho e Costa, Investigador Principal da Unidade de Investigação e Desenvolvimento, do Departamento de Genética Humana, do INSA;

Dr.^a Paula Cristina Valente Santos Baptista Garcia Matos, Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria com o grau de Consultora no Centro de Referência para o Tratamento das Doenças Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

O presente despacho produz efeitos a 1 de janeiro de 2021.

22 de fevereiro de 2021. — O Presidente do Conselho Diretivo do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I. P., *Fernando de Almeida*.

Anexo 11 – Acreditação n.º E0015 para Laboratório Clínico concedida pelo Instituto Português de Acreditação-IPAC

INSTITUTO PORTUGUÊS DE ACREDITAÇÃO **IPAC**
 acreditação
 PORTUGUESE ACCREDITATION INSTITUTE
 Rua António Gálvão, 2-5º 2829-513 CAPARICA Portugal
 Tel +351 212 948 201 Fax +351 212 948 202
 acredita@ipac.pt www.ipac.pt

Certificado de Acreditação

Accreditation Certificate

O Instituto Português de Acreditação (IPAC) declara, como organismo nacional de acreditação, que

The Portuguese Accreditation Institute (IPAC) hereby declares, as national accreditation body, that

**Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P.
 Departamento de Genética Humana**

Av. Padre Cruz
 1649-016 Lisboa

cumprir com os critérios de acreditação para Laboratórios Clínicos estabelecidos na

complies with the accreditation criteria for Medical Laboratories laid down in ISO 15189 - Particular requirements for quality and competence.

NP EN ISO 15189:2007

Requisitos particulares da qualidade e competência.

A acreditação reconhece a competência técnica para o âmbito descrito no(s) Anexo(s) Técnico(s) com o mesmo número de acreditação, e o funcionamento de um sistema de gestão.

The accreditation recognizes the technical competence for the scope described in the Annex(es) bearing the same accreditation number, and the operation of a management system. The accreditation is valid provided that the laboratory continues to meet the accreditation criteria established.

A acreditação é válida enquanto o laboratório continuar a cumprir com todos os critérios de acreditação estabelecidos.

A acreditação foi concedida em 2014-04-17.
 O presente Certificado tem o número de acreditação

The accreditation was granted for the first time on 2014-04-17. This Certificate has the accreditation number E0015 and was issued on 2014-04-17.

E0015

e foi emitido em 2014-04-17.



Leopoldo Cortez
 Presidente

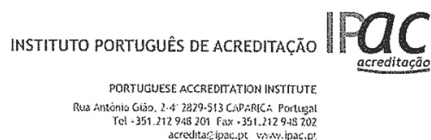
O IPAC é signatário dos Acordos de Reconhecimento Mútuo da EA e do ILAC

IPAC is a signatory to the EA MLA and ILAC MRA

O presente Certificado e o(s) seu(s) Anexo(s) Técnico(s) estão sujeitos a modificações, suspensões temporárias e eventual anulação. A sua atualização e validade pode ser confirmada na página www.ipac.pt.

This Certificate and its Annex(es) can be modified, temporarily suspended and eventually withdrawn. Its actualization and validity can be confirmed at www.ipac.pt.

Anexo 12 – Anexo Técnico de Acreditação n.º E0015



Anexo Técnico de Acreditação N.º E0015-2 Accreditation Annex nr.

Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P.
Departamento de Genética Humana

N.º N.º	Amostra Sample	Exame laboratorial/Método Examination/Method	Procedimento Procedure	Categoria Category
ANÁLISES CLÍNICAS <i>CLINICAL ANALYSES</i>				
1	Sangue seco humano em papel de filtro	Rastreio Neonatal de Fibrose Quística - IRT por Fluoroimunoensaio de resolução temporal	DGH URN-PE08	0
2	Sangue seco humano em papel de filtro	Rastreio Neonatal de Fibrose Quística - PAP por Fluoroimunoensaio de resolução temporal	DGH URN-PE08	0
3	Sangue seco humano em papel de filtro	Rastreio Neonatal de Hipotiroidismo Congénito-T4 por Fluoroimunoensaio de resolução temporal	DGH URN-PE01	0
4	Sangue seco humano em papel de filtro	Rastreio Neonatal de Hipotiroidismo Congénito-TSH por Fluoroimunoensaio de resolução temporal	DGH URN-PE01	0
FIM END				

Notas:

Notes:

- DGH URN-PExx indica procedimento interno do Laboratório

Este laboratório possui um âmbito de acreditação com descrição flexível intermédia, a qual admite a capacidade para implementar novas versões de documentos normativos no âmbito da acreditação.

O Laboratório tem disponível para consulta uma Lista de Ensaios Acreditados sob acreditação flexível intermédia permanentemente atualizada, indicando para cada um dos exames qual a versão do documento normativo a que corresponde a acreditação.

O responsável pela aprovação da Lista de Ensaios Acreditados sob acreditação flexível intermédia é a Dr.ª Laura Vilarinho.

O âmbito de acreditação compreende a actividade de colheita de amostras para os exames laboratoriais constantes deste Anexo Técnico quando realizada nas instalações do laboratório (Rua Alexandre Herculano, n.º 321 / 4000-055 Porto).

Anexo 13 – PNRR - Folheto informativo sobre o Programa para pais

06 **Obrigatório? / Mandatory?**

_O rastreio é obrigatório?

Não é, e estará sempre dependente da vontade dos pais. Porém, dado que para todas as doenças estudadas existe tratamento, as vantagens para o bebé e para o ambiente em que se está inserido são claras e evidentes. A não realização do rastreio não implica qualquer perda de direitos quer para o bebé quer para os pais.

...Is the screening mandatory?

No, in Portugal the neonatal screening depends of the parents will. However, since all the screened disorders are treatable, the advantages for the baby and his family are evident.





Colabore connosco
no pezinho do bebé, pode estar o seu futuro

*Os testes de TSH e T4 que permitem rastrear o hipotireoidismo congénito neonatal, segundo a norma NP EN ISO 15189, pelo IPAC, entidade portuguesa que reconhece formalmente a competência técnica na realização dos testes genéticos, sendo reconhecida internacionalmente.

Programa Nacional de Rastreio Neonatal
Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge
Rua Alexandre de Gusmão, 321
4000-053 Porto

Para qualquer dúvida pode contactar o Secretariado através dos telefones:
223 491 168 / 223 491 176 / 223 491 170

Ou via e-mail: pe@diagnosticoprecoce.pt
Ou site: www.diagnosticoprecoce.pt
ou www.insp.pt

IPAC
Instituto Português de Acreditação e Certificação



Teste do pezinho
o que é?

O Programa Nacional de Rastreio Neonatal diagnostica doenças nas primeiras semanas de vida do bebé, tratando-as precocemente.

Comissão Executiva do Programa Nacional de Rastreio Neonatal
Comissão Executiva do Programa Nacional de Rastreio Neonatal

"Newborn Screening, what it is?"
"The National Newborn Screening Program diagnoses and treats some life threatening disorders in the first weeks of life."

01 **O que é o rastreio neonatal? / What is the newborn screening?**

- Algumas crianças nascem com doenças que clinicamente são muito difíceis de diagnosticar nas primeiras semanas de vida, e que mais tarde podem provocar atraso mental, alterações neurológicas graves, alterações hepáticas, ou até situações de comóda.

- É possível contudo, por análises efetuadas ao sangue, a partir do 3º dia de vida, diagnosticar estas doenças mesmo antes do aparecimento dos sinais clínicos e iniciar o tratamento precocemente.

...Some children are born with severe diseases that are very difficult to diagnose clinically in the first weeks of life, but later develop mental retardation, severe neurological disturbances, hepatic dysfunction or even sudden death.

However, with a blood analysis, it is possible, from the third day of life, to diagnose these diseases, in order to start treatment before the onset of symptoms.

03 **Como devem proceder os pais? / How should parents proceed?**

_Como devem proceder os pais, quando nasce o bebé?

Nas Maternidades, Hospitais, e Centros de Saúde, existem fichas apropriadas para a colheita de sangue.

_A partir do 3º dia de vida e se possível até ao 6º, os pais devem levar o bebé a um desses locais para fazer a colheita de sangue.

Com uma ou duas picadas no calcanhar do bebé consegue-se o sangue suficiente, que é colhido para o papel de filtro e, depois de seco, enviado pessoalmente ou pelo correio para a Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP onde são realizadas todas as análises sendo uma Unidade acreditada pelo IPAC.

...The hormone is essential for adequate psychomotor development. It will have to be administered daily, possibly by life.

Cystic Fibrosis.
...In this disease, a genetic alteration leads to the accumulation of very thick secretions in the mucous membranes, giving rise to serious respiratory infections and disturbances of the functioning of the pancreas and digestive tract, and conditioning the digestion and absorption of food. The sweat of these children is salty, and salt loss can lead to severe dehydration.

...The treatment consists mainly of preventive measures for respiratory infections, and dietary supplementation to compensate for the insufficient digestion of food.

04 **Os pais são avisados? / Access the results of test?**

_Os pais são avisados dos resultados?

Um programa deste tipo, com análises gratuitas e abrangendo todos os recém-nascidos, não permite o envio de resultados.

Os pais só serão contactados se as análises não forem normais ou se houver necessidade de qualquer confirmação laboratorial.

Se for detectada alguma das referidas doenças, os pais serão imediatamente avisados, diretamente pelo telefone ou através do Centro de Saúde, de modo a iniciarem o tratamento o mais precocemente possível.

_Podarão contudo conhecer os resultados normais através da internet, 2 a 3 semanas após a picada no pezinho, consultando o endereço: www.diagnosticoprecoce.pt e introduzindo o número de código anexo à ficha, que lhes será entregue na altura da colheita e o nº de telefone associado. O resultado será dado em termos de "Normal" ou "Em curso".

Nesta página, poderão também encontrar informações mais detalhadas sobre as doenças rastreadas.

...How do parents access the result of test?

...As this National Newborn Program screens all the babies resident in Portugal it is not feasible to send the result individually. The parents will only be contacted in case of abnormal result or if a second sample for laboratory confirmation is needed.

If a disorder from the panel is detected, the parents will be immediately contacted, by phone or by the Health Center / Treatment Center to start the treatment very early.

...If the result is normal, 2 - 3 weeks after the sampling time the result can be checked at the site: www.diagnosticoprecoce.pt through the bar code number that was attached to the card, when the blood spot was taken and the phone number. In the site the result appears as "Normal" or "Em curso" (understudy). The parents can also find more detailed information about the diseases screened, organization of program or articles about National Newborn Screening Program.

02 **Que doenças se diagnosticam? / What diseases are in the panel?**

_Que doenças se diagnosticam em Portugal com este Programa?

_Atualmente rastreiam-se 24 Doenças Hereditárias do Metabolismo, o Hipotireoidismo Congénito e a Fibrose Quística.

_Doenças Hereditárias do Metabolismo

Nas Doenças Hereditárias do Metabolismo a criança não consegue utilizar determinadas substâncias que fazem parte da sua alimentação, e que em excesso são tóxicas para o fígado, sistema nervoso central, etc...

Na maioria dos casos, a solução é alimentá-la o mais rapidamente possível com uma dieta especial em que essas substâncias sejam devidamente controladas.

_Hipotireoidismo Congénito*

Nesta doença a tiróide não existe ou funciona mal, não produzindo em quantidades suficientes uma hormona (tiroxina) que é fundamental para

...Presently, 24 inborn errors of metabolism (genetic disorders), congenital hypothyroidism and cystic fibrosis are included.

_Inborn Errors of Metabolism

...In most of the Inborn Errors of Metabolism the baby cannot metabolize some natural substances present in his diet, which accumulate and become toxic to the liver, nervous system, and other organs.

...In most cases, a special diet makes it possible to control adequately those substances. This special diet must be started as soon as possible. In some cases, it is enough to avoid prolonged fasting.

_Congenital Hypothyroidism

...In this disease the thyroid gland is absent or its function is impaired, so there is not enough thyroid hormone.

05 **Que resultados esperar? / Which results can be expected?**

_Que resultados se podem esperar se o bebé for afetado?

Se o diagnóstico for feito precocemente e o tratamento ou dieta iniciados nas primeiras semanas de vida, o prognóstico é bom, embora varie de doença para doença, uma vez que os vários tratamentos apresentam diferentes graus de dificuldade e eficácia. Em Portugal existem Centros de Tratamento especializados para todas as patologias rastreadas ao longo do Continente e nas Regiões Autónomas da Madeira e dos Açores.

Para mais informações, podem consultar na Internet o endereço atrás referido.

...Which results can be expected if the baby is affected?

When both the diagnosis and treatment occur within the first days of life, the prognosis is good, although this depends of the disease, as the differently treatments present diverse types of difficulty and effectiveness. In Portugal there are specialized treatment centers for all diseases tracked throughout the continent and the autonomous regions of Madeira and the Azores.

For more information, the internet site referred before can be looked up.

Anexo 14 – PNDP - Cartaz de divulgação do Programa para pais



GOVERNO DE PORTUGAL
MINISTÉRIO DA SAÚDE

Instituto Nacional de Saúde
Doutor Ricardo Jorge

O teste do pezinho na internet

Sabia que agora pode ver na internet se a ficha com o sangue do seu filho já chegou ao Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge e se os resultados do rastreio estão normais?

E se não tiver acesso à internet? Apresente no Centro de Saúde o talão que lhe entregaram na altura da colheita, e aí será ajudado.

Para os Pais
NOTA: CONSERVE ESTE TALÃO
Para saber o resultado do teste do seu filho ou confirmar a receção da ficha, consulte na internet www.diagnosticoprecoce.pt e digite este número.

EC REP

CE



Programa Nacional de Rastreio Neonatal
Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge
Rua Alexandre Herculano, 321
4000-055 Porto
www.diagnosticoprecoce.pt

 Comissão Executiva
do Programa Nacional
de Rastreio Neonatal

Disponível em: www.diagnosticoprecoce.org/Instituto_Ricardo_Jorge_Cartaz_Teste_Pezinho_2C.pdf

Anexo 15 – PNRN – Folheto informativo sobre a Drepanocitose para pais



RASTREIO NEONATAL DA DOENÇA FALCIFORME (DREPANOCITOSE)


Sobre a Doença Falciforme (Drepanocitose)

A Drepanocitose é uma doença genética que causa anemia severa, oclusão de pequenos vasos sanguíneos e lesões em vários órgãos. Os doentes têm episódios frequentes de dores violentas e um risco elevado de infecções, sequestro esplénico e AVC. O diagnóstico é muitas vezes tardio, com grave prejuízo para a criança. Um acompanhamento clínico precoce e rigoroso permite reduzir, consideravelmente, a frequência dos episódios dolorosos e outras complicações, proporcionando ao doente uma melhor qualidade de vida. Este teste permite rastrear com grande sensibilidade os recém-nascidos em risco de desenvolver a doença, mas testes posteriores de confirmação, que poderão incluir estudos moleculares, são sempre necessários. Estas são as razões pelas quais o Programa Nacional de Rastreio Neonatal vos propõe a inclusão do vosso filho no Rastreio da Doença Falciforme (Drepanocitose).

Queridos pais,

O Programa Nacional de Rastreio Neonatal realiza, desde 1979, testes de rastreio de algumas doenças graves em todos os recém-nascidos, o chamado "teste do pezinho". Estes testes permitem identificar as crianças que sofrem destas doenças e que devem ser tratadas o mais precocemente possível. O Programa Nacional de Rastreio Neonatal iniciou o estudo piloto do rastreio da Drepanocitose.

O objetivo é que as crianças identificadas com a Drepanocitose possam ser acompanhadas nos Serviços de Saúde desde o seu nascimento, de modo a evitar, tanto quanto possível, as complicações desta doença.




PROGRAMA NACIONAL DE RASTREIO NEONATAL

Perguntas Frequentes

Ainda tenho dúvidas. Onde posso encontrar mais informação sobre a doença?

A Associação Portuguesa de Pais e Doentes com Hemoglobinopatias (APPDH), fornece apoio e excelente informação dirigida a todos os interessados.

Não quero participar no rastreio da Doença Falciforme (Drepanocitose). Posso realizar os restantes testes de rastreio?

Sim. O rastreio neonatal, assim como qualquer dos testes que dele fazem parte, é inteiramente voluntário. Se deseja ficar de fora do rastreio da Doença Falciforme (Drepanocitose) informe o profissional de saúde responsável pela colheita, que tem obrigação de anotar o seu pedido na respectiva ficha. A recusa em participar no rastreio não prejudica os seus direitos, nem o acompanhamento do seu filho pelos serviços de saúde.

Mais Questões?

Esta brochura não substitui as informações que podem e devem ser prestadas pelo vosso médico e outros profissionais de saúde. Podem também contactar, para esse efeito:

- O Programa Nacional de Rastreio Neonatal, utilizando o formulário de contacto do site www.insa.pt ou www.diagnosticoprecoce.pt
- O Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, (INSA), na morada: Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética Rua Alexandre Herculano, nº 321 4000-055 Porto Tel. 223401157 / 68
- A Associação Portuguesa de Pais e Doentes com Hemoglobinopatias (APPDH), na morada: Av. de Professor Ruy Luís Gomes nº11 R/Ch-Dto 2810-274 Almada Tel. 967690577 | 964455227 Email. sede.appdh@gmail.com www.appdh.org.pt

Anexo 16 – Protocolo de colaboração entre o INSA e a Associação Portuguesa de Fenilcetonúria e Outras Doenças Metabólicas (APOFEN)



PROTOCOLO DE COOPERAÇÃO

Entre

O INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DOUTOR RICARDO JORGE, I.P., adiante designado por **INSA, I.P.**, pessoa coletiva n.º 501427511, sito na Av. Padre Cruz, 1649-016 Lisboa, Portugal representado pelo Presidente do Conselho Diretivo, Dr. Fernando José Ramos Lopes de Almeida, cujos poderes de representação foram conferidos pelo Despacho n.º 9081/2014, de Sua Excelência o Ministro da Saúde, publicado no *Diário da República* n.º 134, 2.ª série, de 15 de julho.

e

ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE FENILCETONÚRIA E OUTRAS DOENÇAS HEREDITÁRIAS DO METABOLISMO DAS PROTEÍNAS, adiante designada por **APOFEN**, pessoa coletiva n.º 503140414, sita na Praça Pedro Nunes, 74 da cidade do Porto, Distrito do Porto, representada pela sua Presidente da Direção, Dra. Elisabete Maria Lopes de Almeida, com poderes para o ato.

CONSIDERANDO QUE:

- A) É intenção do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P. e da Associação Portuguesa de Fenilcetonúria e Outras Doenças Hereditárias do Metabolismo das Proteínas estabelecer laços de cooperação institucional, científica e cultural;
- B) Constituem atribuições do INSA, I.P., entre outras, promover e desenvolver a atividade de investigação científica orientada para a saúde pública e promover a capacitação de investigadores e técnicos bem como realizar ações de divulgação da cultura científica;
- C) Constituem objetivos da APOFEN, contribuir para uma melhoria da qualidade de vida dos portadores de Fenilcetonúria ou outras doenças do metabolismo das proteínas;



D) É do mútuo interesse de ambas as partes estabelecer uma parceria no desenvolvimento das suas atividades institucionais e de investigação.

Acordam as partes na celebração do presente protocolo de cooperação a que mutuamente se vinculam e que se rege pelas cláusulas seguintes:

CLÁUSULA PRIMEIRA

O INSA I.P. e a APOFEN comprometem-se a trocar entre si a informação que seja pertinente relativa às suas respetivas atividades e que permita a partilha recíproca do conhecimento.

CLÁUSULA SEGUNDA

1. O INSA, I.P. e a APOFEN acordam em fomentar a cooperação institucional, criando condições para:

1.1 Desenvolvimento de linhas de investigação científica conjuntas, nas respetivas áreas de interesse das partes;

1.2 Desenvolvimento de ações conjuntas, nomeadamente, divulgação de atividades, congressos, seminários e colóquios, em áreas de interesse mútuo das duas instituições;

2. As partes outorgantes poderão promover a realização de outras iniciativas que permitam aprofundar a cooperação em áreas de interesse comum.

CLÁUSULA TERCEIRA

1. A concretização do protocolo ora celebrado será estabelecida caso a caso, de acordo com as especificidades de cada ação, bastando para tal o estabelecimento de Acordos Específicos de Colaboração entre os responsáveis das duas instituições, onde se definam o âmbito da cooperação e os respetivos mecanismos de execução.

2. Os acordos específicos deverão ser devidamente enquadrados, nomeadamente no que se refere à definição de objetivos, à metodologia a aplicar, aos meios a disponibilizar e aos recursos financeiros envolvidos.



CLÁUSULA QUARTA

A implementação de ações específicas obriga a que as mesmas sejam orçamentadas pelas duas Instituições e só serão implementadas depois de aprovadas pelos órgãos competentes de cada uma das Instituições.

CLÁUSULA QUINTA

As duas Instituições aceitam manter confidencial a informação, nomeadamente a informação científica e técnica, bem como qualquer outra que lhes for transmitida mutuamente por força da execução do presente Protocolo.

CLÁUSULA SEXTA

Consideram naturalmente salvaguardadas as características próprias de cada uma das partes do presente protocolo, tais como as suas vocações e atribuições fundamentais, estruturas, estatutos e regulamentos internos, períodos de laboração, dotações orçamentais, laços institucionais e respeito pelas leis que as regem.

CLÁUSULA SÉTIMA

1. O presente protocolo tem duração inicial de um ano, renovando-se por períodos iguais e sucessivos de idêntica duração e entrará em vigor após a sua assinatura, podendo ser revisto em qualquer altura.

1.1 O protocolo poderá ser revogado a todo o tempo, por acordo de ambas as partes, ou resolvido por qualquer delas, através de carta registada enviada à outra parte com a antecedência mínima de 60 dias.

1.2 em caso de revogação ou resolução do presente Protocolo, as partes obrigam-se a cumprir integralmente as obrigações assumidas nos termos dos Acordos Específicos entretanto celebrados.

CLÁUSULA OITAVA

Qualquer aspeto omissos neste Protocolo ou nos acordos a celebrar será regulamentado por acordo escrito entre as partes.



Pelas Partes foi declarado que aceitam o presente Protocolo com todas as suas cláusulas, condições e obrigações, de que tomaram inteiro conhecimento e a cujo cumprimento se obrigam.

O presente Protocolo é celebrado em dois exemplares de igual valor legal, ficando cada parte com um exemplar do mesmo.

Porto, 14 de maio de 2019

O Presidente do Conselho Diretivo do INSA, I.P.

(Dr. Fernando de Almeida)

A Presidente da Direção da APOFEN

(Dr.ª Elisabete Maria Lopes Almeida)

Anexo 17 – Protocolo de colaboração entre o INSA e a Associação Nacional de Fibrose Quística



PROTOCOLO DE COOPERAÇÃO

Entre

O INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DOUTOR RICARDO JORGE, I.P., adiante designado por INSA, I.P., pessoa coletiva n.º 501427511, sito na Av. Padre Cruz, 1649-016 Lisboa, Portugal representado pela sua Vogal do Conselho Diretivo, Dra. Cristina Maria Gomes Abreu dos Santos, com poderes para o acto.

e

ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE FIBROSE QUÍSTICA, adiante designada por ANFQ, pessoa coletiva n.º 503682985, sita Rua Bernarda Ferreira de Lacerda, n.º 1 R/c Esq. - 1700-059 da cidade de Lisboa, Distrito de Lisboa, representada pelo seu Presidente da Direção, Paulo Jorge Gomes de Sousa Martins, com poderes para o acto.

CONSIDERANDO QUE:

- A) É intenção do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P. e da Associação Nacional de Fibrose Quística estabelecer laços de cooperação institucional, científica e cultural;
- B) Constituem atribuições do INSA, I.P., entre outras, promover e desenvolver a atividade de investigação científica orientada para a saúde pública e promover a capacitação de investigadores e técnicos bem como realizar ações de divulgação da cultura científica;
- C) Constituem objetivos da ANFQ, Promover a divulgação da doença a nível nacional; obter e tornar efetivos, junto das Entidades Oficiais, todos os meios de ação que visem proporcionar facilidades de diagnóstico, terapêutica, reabilitação e integração do doente, bem como todo o apoio aos seus familiares; estabelecer intercâmbio com Organizações Nacionais e Internacionais congéneres; angariar fundos junto de Entidades Oficiais e Privadas a fim de tornar exequíveis os seus objetivos.



- D) É do mútuo interesse de ambas as partes estabelecer uma parceria no desenvolvimento das suas atividades institucionais e de investigação.

Acordam as partes na celebração do presente protocolo de cooperação a que mutuamente se vinculam e que se rege pelas cláusulas seguintes:

CLÁUSULA PRIMEIRA

O INSA I.P. e a ANFQ comprometem-se a trocar entre si a informação que seja pertinente relativa às suas respectivas atividades e que permita a partilha recíproca do conhecimento.

CLÁUSULA SEGUNDA

1. O INSA, I.P. e a ANFQ acordam em fomentar a cooperação institucional, criando condições para:
 - 1.1 Desenvolvimento de linhas de investigação científica conjuntas, nas respetivas áreas de interesse das partes;
 - 1.2 Desenvolvimento de ações conjuntas, nomeadamente, divulgação de atividades, congressos, seminários e colóquios, em áreas de interesse mútuo das duas instituições;
2. As partes outorgantes poderão promover a realização de outras iniciativas que permitam aprofundar a cooperação em áreas de interesse comum.

CLÁUSULA TERCEIRA

1. A concretização do protocolo ora celebrado será estabelecida caso a caso, de acordo com as especificidades de cada ação, bastando para tal o estabelecimento de Acordos Específicos de Colaboração entre os responsáveis das duas instituições, onde se definam o âmbito da cooperação e os respetivos mecanismos de execução.
2. Os acordos específicos deverão ser devidamente enquadrados, nomeadamente no que se refere à definição de objetivos, à metodologia a aplicar, aos meios a disponibilizar e aos recursos financeiros envolvidos.



CLÁUSULA QUARTA

A implementação de ações específicas obriga a que as mesmas sejam orçamentadas pelas duas Instituições e só serão implementadas depois de aprovadas pelos órgãos competentes de cada uma das Instituições.

CLÁUSULA QUINTA

As duas Instituições aceitam manter confidencial a informação, nomeadamente a informação científica e técnica, bem como qualquer outra que lhes for transmitida mutuamente por força da execução do presente Protocolo.

CLÁUSULA SEXTA

Consideram naturalmente salvaguardadas as características próprias de cada uma das partes do presente protocolo, tais como as suas vocações e atribuições fundamentais, estruturas, estatutos e regulamentos internos, períodos de laboração, dotações orçamentais, laços institucionais e respeito pelas leis que as regem.

CLÁUSULA SÉTIMA

1. O presente protocolo tem duração inicial de um ano, renovando-se por períodos iguais e sucessivos de idêntica duração e entrará em vigor após a sua assinatura, podendo ser revisto em qualquer altura.
 - 1.1 O protocolo poderá ser revogado a todo o tempo, por acordo de ambas as partes, ou resolvido por qualquer delas, através de carta registada enviada à outra parte com a antecedência mínima de 60 dias.
 - 1.2 em caso de revogação ou resolução do presente Protocolo, as partes OBRIGAM-SE a cumprir integralmente as obrigações assumidas nos termos dos Acordos Específicos entretanto celebrados.

CLÁUSULA OITAVA

Qualquer aspecto omissos neste Protocolo ou nos acordos a celebrar será regulamentado por acordo escrito entre as partes.

Pelas Partes foi declarado que aceitam o presente Protocolo com todas as suas cláusulas, condições e obrigações, de que tomaram inteiro conhecimento e a cujo cumprimento se obrigam.



O presente Protocolo é assinado em duplicado, ficando um exemplar de igual valor legal, na posse de cada uma das partes Outorgantes.

Lisboa, 28 de fevereiro de 2020

A Vogal do Conselho Diretivo do INSA, I.P.

(Cristina Abreu dos Santos)

O Presidente Direção da ANFQ

(Paulo Jorge Gomes de Sousa Martins)

Anexo 18 – Protocolo de colaboração entre o INSA e a Associação Portuguesa de Fibrose Quística



PROTOCOLO DE COOPERAÇÃO

Entre

O INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DOUTOR RICARDO JORGE, I.P., adiante designado por INSA, I.P., pessoa coletiva n.º 501427511, sito na Av. Padre Cruz, 1649-016 Lisboa, Portugal representado pelo seu Presidente do Conselho Diretivo, Dr. Fernando José Ramos Lopes de Almeida, com poderes para o acto.

e

ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE FIBROSE QUÍSTICA, adiante designada por APFQ, pessoa coletiva n.º 502533250, sita R. Mouzinho de Albuquerque, n.º 45 - 4400-231 da cidade de Vila Nova Gaia, Distrito do Porto, representada pelo seu Presidente da Direção, Dr. Manuel Herculano Castro Rocha, com poderes para o acto.

CONSIDERANDO QUE:

- A) É intenção do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P. e da Associação Portuguesa de Fibrose Quística estabelecer laços de cooperação institucional, científica e cultural;
- B) Constituem atribuições do INSA, I.P., entre outras, promover e desenvolver a atividade de investigação científica orientada para a saúde pública e promover a capacitação de investigadores e técnicos bem como realizar ações de divulgação da cultura científica;
- C) Constituem objetivos da APFQ, implementar todas as ações relacionadas com o aspecto médico e paramédico e social da fibrose quística, apoiando os portadores e suas famílias a resolverem as diversas dificuldades materiais e morais causadas pela doença, e promover a divulgação dos sintomas e cuidados de natureza curativa e preventiva e dos dados fornecidos pela investigação científica;



- D) É do mútuo interesse de ambas as partes estabelecer uma parceria no desenvolvimento das suas atividades institucionais e de investigação.

Acordam as partes na celebração do presente protocolo de cooperação a que mutuamente se vinculam e que se rege pelas cláusulas seguintes:

CLÁUSULA PRIMEIRA

O INSA I.P. e a APFQ comprometem-se a trocar entre si a informação que seja pertinente relativa às suas respectivas atividades e que permita a partilha recíproca do conhecimento.

CLÁUSULA SEGUNDA

1. O INSA, I.P. e a APFQ acordam em fomentar a cooperação institucional, criando condições para:
 - 1.1 Desenvolvimento de linhas de investigação científica conjuntas, nas respetivas áreas de interesse das partes;
 - 1.2 Desenvolvimento de ações conjuntas, nomeadamente, divulgação de atividades, congressos, seminários e colóquios, em áreas de interesse mútuo das duas instituições;
2. As partes outorgantes poderão promover a realização de outras iniciativas que permitam aprofundar a cooperação em áreas de interesse comum.

CLÁUSULA TERCEIRA

1. A concretização do protocolo ora celebrado será estabelecida caso a caso, de acordo com as especificidades de cada ação, bastando para tal o estabelecimento de Acordos Específicos de Colaboração entre os responsáveis das duas instituições, onde se definam o âmbito da cooperação e os respetivos mecanismos de execução.
2. Os acordos específicos deverão ser devidamente enquadrados, nomeadamente no que se refere à definição de objetivos, à metodologia a aplicar, aos meios a disponibilizar e aos recursos financeiros envolvidos.



CLÁUSULA QUARTA

A implementação de ações específicas obriga a que as mesmas sejam orçamentadas pelas duas Instituições e só serão implementadas depois de aprovadas pelos órgãos competentes de cada uma das Instituições.

CLÁUSULA QUINTA

As duas Instituições aceitam manter confidencial a informação, nomeadamente a informação científica e técnica, bem como qualquer outra que lhes for transmitida mutuamente por força da execução do presente Protocolo.

CLÁUSULA SEXTA

Consideram naturalmente salvaguardadas as características próprias de cada uma das partes do presente protocolo, tais como as suas vocações e atribuições fundamentais, estruturas, estatutos e regulamentos internos, períodos de laboração, dotações orçamentais, laços institucionais e respeito pelas leis que as regem.

CLÁUSULA SÉTIMA

1. O presente protocolo tem duração inicial de um ano, renovando-se por períodos iguais e sucessivos de idêntica duração e entrará em vigor após a sua assinatura, podendo ser revisto em qualquer altura.

1.1 O protocolo poderá ser revogado a todo o tempo, por acordo de ambas as partes, ou resolvido por qualquer delas, através de carta registada enviada à outra parte com a antecedência mínima de 60 dias.

1.2 em caso de revogação ou resolução do presente Protocolo, as partes obrigam-se a cumprir integralmente as obrigações assumidas nos termos dos Acordos Específicos entretanto celebrados.

CLÁUSULA OITAVA

Qualquer aspecto omissos neste Protocolo ou nos acordos a celebrar será regulamentado por acordo escrito entre as partes.

Pelas Partes foi declarado que aceitam o presente Protocolo com todas as suas cláusulas, condições e obrigações, de que tomaram inteiro conhecimento e a cujo cumprimento se obrigam.



O presente Protocolo é assinado em duplicado, ficando um exemplar de igual valor legal, na posse de cada uma das partes Outorgantes.

Porto, 28 de fevereiro de 2020

O Presidente do Conselho Diretivo do INSA, I.P.

(Dr. Fernando de Almeida)

O Presidente Direção da APFQ

(Dr. Manuel Herculano Castro Rocha)

Anexo 19 – Despacho n.º 4326/2008, de 19 de fevereiro. Centros de Tratamento dos Hospitais Prescritores

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Gabinete do Secretário de Estado da Saúde
Despacho n.º 4326/2008 ¹

O despacho n.º 25822/2005, publicado no *Diário da República*, 2.ª série, n.º 239, de 15 de Dezembro de 2005, veio clarificar as condições de comparticipação dos produtos dietéticos que, com carácter terapêutico, são indicados para satisfazer as necessidades nutricionais dos doentes afectados de erros congénitos do metabolismo.

O mesmo despacho define que estes produtos dietéticos são comparticipados na sua totalidade desde que prescritos pelo Instituto de Genética Médica Dr. Jacinto de Magalhães ou nos centros de tratamento protocolados com o este Instituto.

Contudo, alguns dos doentes rastreados naqueles centros de tratamento já atingiram a fase da adolescência e o seu acompanhamento passou a ser efectuado nos serviços de medicina interna de hospitais não protocolados.

Assim, o despacho n.º 25 822/2005 carece de ser alterado de modo a ajustar-se às actuais circunstâncias.

Aproveita-se o ensejo para proceder à actualização da designação de alguns dos hospitais que, entretanto, alteraram a sua natureza jurídica.

Assim, determino o seguinte:

Os centros de tratamento dos hospitais identificados no n.º 2 do despacho n.º 25822/2005, publicado no *Diário da República*, 2.ª série, n.º 239, de 15 de Dezembro de 2005, passam a ser os seguintes:

- a) Centro Hospitalar de Coimbra, E. P. E.;
- b) Centro Hospitalar de Lisboa Central, E. P. E.;
- c) Centro Hospitalar do Porto, E. P. E.;
- d) Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, E. P. E.;
- e) Hospital Central do Funchal;
- f) Hospital do Divino Espírito Santo, de Ponta Delgada;
- g) Hospital de Santa Maria, E. P. E.;
- h) Hospital de Santo Espírito, de Angra do Heroísmo;

¹ Publicado no *Diário da República*, 2.ª série – N.º 35 – 19 de fevereiro de 2008, p. 6503.

- i) Hospital de S. João, E. P. E;
- j) Hospitais da Universidade de Coimbra.

O presente de entra em vigor no dia seguinte ao da sua publicação.

23 de Janeiro de 2008. — O Secretário de Estado da Saúde, *Francisco Ventura Ramos*.

Colabore connosco

no pezinho do bebé pode estar o seu futuro

_Departamento de **Genética Humana**

Instituto Nacional de Saúde *Doutor Ricardo Jorge*

Av. Padre Cruz, 1649-016 Lisboa, Portugal

Tel.: (+351) 217 526 413

Fax: (+351) 217 526 410

E-mail: dgh@insa.min-saude.pt

Centro de Saúde Pública *Doutor Gonçalves Ferreira*

Rua Alexandre Herculano, n.321 4000-055 Porto, Portugal

Tel.: (+351) 223 401 100

Fax: (+351) 223 401 109

E-mail: pe@diagnosticoprecoce.org

www.diagnosticoprecoce.org

www.insa.min-saude.pt