



Vigilância da resistência aos antibióticos em Portugal de 2015 a 2022

Trends in antibiotic resistance in Portugal from 2015 to 2022

Vera Manageiro¹, José Artur Paiva^{2,3,4}, Manuela Caniça¹, participantes EARS-Net-Portugal⁵

vera.manageiro@insa.min-saude.pt

(1) Laboratório Nacional de Referência da Resistência aos Antibióticos e Infeções Associadas aos Cuidados de Saúde. Departamento de Doenças Infecciosas, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal

(2) Serviço de Medicina Intensiva, Centro Hospitalar Universitário São João, Porto, Portugal

(3) Departamento de Medicina. Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

(4) Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos, Direção-Geral da Saúde, Lisboa, Portugal

(5) Laboratórios Nacionais participantes na European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)*

* A lista completa dos Laboratórios participantes pode ser consultada no final do artigo.

_Resumo

A emergência mundial de bactérias resistentes aos antibióticos é uma ameaça crescente e importante para a saúde pública.

O presente estudo teve como objetivo a análise retrospectiva dos dados de vigilância da resistência aos antibióticos em bactérias invasivas, entre 2015 e 2022, tendo em vista a avaliação da situação atual e no tempo, bem como a possibilidade de melhoria das estratégias de contenção da propagação daquela resistência.

A situação da resistência aos antibióticos em Portugal varia de acordo com a espécie bacteriana, grupo de antibióticos e região geográfica. A taxa de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) diminuiu significativamente de 46,9%/2015 para 25,0%/2022. Por outro lado, é de realçar o aumento observado da percentagem de *Enterococcus faecium* resistentes à vancomicina (4,3%/2018 para 11,0%/2022). Em relação às bactérias de Gram negativo, a situação mais preocupante em Portugal foi o aumento da taxa de resistência de *Klebsiella pneumoniae* aos carbapenems (4,2%/2015 para 13,0%/2022), ao que acresce o aumento da taxa de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. resistentes à colistina, no período em estudo. No entanto, globalmente, os valores de multirresistência decresceram significativamente para estes agentes patogénicos.

Em conclusão, a diminuição da frequência de MRSA invasivo nos últimos anos é um avanço importante relacionado com medidas tomadas no âmbito da resistência aos antibióticos. No entanto, é necessário melhorar as estratégias para minimizar a propagação de isolados resistentes aos carbapenems e à colistina.

_Abstract

The global emergency of antibiotic-resistant bacteria constitutes a growing and important threat to public health.

The aim of this study was to retrospectively analyse surveillance data on antibiotic resistance in invasive bacteria collected between 2015 and 2022 in order to assess the current situation in Portugal during that time period and assess the possibility of improving strategies to contain the spread of that resistance.

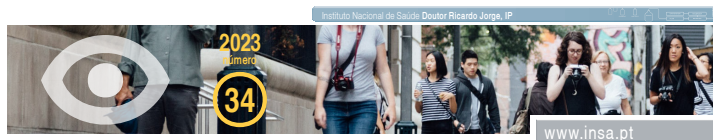
The situation of antibiotic resistance in Portugal presents great variations depending on the bacterial species, antibiotic group, and geographic

region. The rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) decreased significantly from 46.9%/2015 to 25.0%/2022. On the other hand, of note is the observed increase in the percentage of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (4.3%/2018 to 11.0%/2022). Regarding Gram-negative bacteria, the most worrying situation in Portugal was the increase in the resistance rate of *Klebsiella pneumoniae* to carbapenems (4.2%/2015 to 13.0%/2022) in addition to the increase in the rate of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. resistant to colistin during the study period. However, overall, the values of multidrug resistance decreased significantly for these pathogens.

In conclusion, the decrease in the frequency of invasive MRSA in recent years is an important achievement related to measures taken in the context of antibiotic resistance. However, strategies are urgently needed to minimize the spread of carbapenem- and colistin-resistant isolates.

_Introdução

As infeções causadas por agentes patogénicos resistentes aos antibióticos constituem um problema de saúde pública a nível mundial, conduzindo frequentemente a importantes níveis de morbilidade, mortalidade e custos de saúde (1,2). Assistimos em toda a Europa, nomeadamente em Portugal, a um número crescente de doentes com infeções multirresistentes, conduzindo a situações em que não existe tratamento eficaz disponível (3,4). Surtos esporádicos ou situações endémicas, associados a isolados adquiridos no hospital, são agora frequentemente descritos em muitos países e começam a ser notificados em associação com infeções adquiridas na comunidade (5).



artigos breves_ n. 7

A Rede Europeia de Vigilância da Resistência aos Antimicrobianos (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, EARS-Net*) (6) é, em Portugal, um sistema de vigilância laboratorial passivo e obrigatório. Baseia-se na rede nacional de laboratórios de patologia clínica e de microbiologia do Sistema Nacional de Saúde. Em Portugal, a comunicação de dados é obrigatória desde 2013 (Norma n.º 004/2013 de 21/02/2013) (7). Os dados são agregados e analisados anualmente pelo Laboratório Nacional de Referência das Resistências aos Antibióticos e Infecções Associadas aos Cuidados de Saúde (LNR-RA/IACS), no Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal. Os dados são posteriormente enviados para a Direção-Geral da Saúde (DGS), que procede à sua comunicação ao Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (*European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC*), através do Sistema Europeu de Vigilância (*The European Surveillance System, TESSy*), uma plataforma na *web* para submissão e armazenamento de dados.

_Objetivo

Este estudo teve como objetivo a análise retrospectiva dos dados de vigilância da resistência aos antibióticos enviados pela rede nacional de laboratórios de patologia clínica e de microbiologia do Sistema Nacional de Saúde, entre 2015 e 2022, a fim de avaliar a situação atual e no tempo, em Portugal, bem como a possibilidade de melhoria das estratégias de contenção da propagação daquela resistência.

_Materiais e métodos

População e desenho do estudo

A EARS-Net recolhe dados de isolados invasivos (sangue e líquido cefalorraquidiano, LCR), relativos à resistência de oito agentes patogénicos (*Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Enterococcus faecalis e Enterococcus faecium, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa e Acinetobacter spp.*) a várias classes de antibióticos (8). Os dados da vigilância da resistência aos antibióticos utilizados no presente estudo, com data de colheita entre 2015 e 2022, foram obtidos a partir da base de dados existente no LNR-RA/IACS e que contempla os “microrganismos problema” referidos na Norma n.º 004/2013 de 21/02/2013, atua-

lizada a 22/07/2022) (7). Os resultados foram enviados ao INSA utilizando um “Formulário de Registo de Isolados”, normalizado por agente patogénico (7,8). Foram também recolhidos dados sobre o número total de hemoculturas positivas e sobre a representatividade geográfica e hospitalar (cobertura da população nacional de 97% durante o período do estudo). As suscetibilidades foram determinadas pelos métodos utilizados pelos laboratórios e validadas pelo exercício anual de avaliação externa da qualidade (EQA) da EARS-Net. Desde 2019, a aceitação de dados pela EARS-Net foi restringida aos obtidos utilizando os critérios e recomendações do *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)*.

Análise de dados

Os dados foram desduplicados para incluir apenas o primeiro isolado por paciente, ano e espécie bacteriana (limpeza e padronização de dados), seguido de epidemiologia descritiva usando a tríade de *tempo, lugar e pessoa* (prevalência por faixa etária, sexo, tipo de unidade hospitalar, ano, região). No cálculo das taxas de resistência foram considerados todos os isolados provenientes de sangue ou LCR (e.g., o ECDC na análise conjunta anual considera apenas os isolados provenientes de sangue na análise de *S. aureus* resistentes à meticilina), para todas as combinações de espécie bacteriana/antibiótico. No caso dos carbapenemes, o LNR-RA/IACS considerou na análise todos os isolados com resistência a pelo menos um daqueles antibióticos (ertapeneme, meropeneme, imipeneme). O ertapenem foi incluído na análise, uma vez que é um marcador mais sensível da resistência aos carbapenemes devido à sua menor estabilidade às β -lactamases. A significância estatística das tendências de cada combinação bactéria/antibiótico foi calculada com base nos dados dos últimos oito anos (2015-2022) e avaliada por um teste de qui-quadrado para determinar a existência de uma relação linear estatisticamente significativa ($p < 0,05$) ao longo do período de estudo. A análise dos dados foi efetuada com recurso ao *software* Stata IC v.16 (StataCorp LLC). O QGIS Desktop 3.32.1-Lima (www.qgis.org), foi utilizado para mapeamento das taxas de resistência por região NUTS II, Portugal.



_Resultados e discussão

A situação da resistência aos antibióticos em Portugal apresenta grandes variações consoante a espécie bacteriana, grupo de antibióticos e região geográfica.

Em relação às bactérias de Gram positivo, a evolução mais positiva é a diminuição significativa da frequência de *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA), de origem invasiva, de 2015 (46,9%) para 2022 (25,0%) ($p \leq 0,001$, [figura 1](#)), em linha com as tendências descritas nos países da União Europeia (UE)/Espaço Económico Europeu (EEE) (excluindo o Reino Unido) integrados na EARS-Net. No entanto, Portugal apresenta ainda, em 2022, uma das taxas mais elevadas de MRSA, com um valor acima da média da UE/EEE (15,2%). Em 2015, Portugal era o terceiro país da EU/EEE com a maior taxa de MRSA, descendo para a sétima posição em 2022 ⁽⁹⁾. A percentagem de *S. aureus* resistentes à teicoplanina aumentou entre 2015 (0,3%) e 2022 (3,3%, $p \leq 0,001$), com 6 isolados (3 em 2019 e 3 em 2022) apresentando corresponsabilidade à vancomicina (VRSA).

Relativamente a *S. pneumoniae* invasivos, Portugal apresentou uma tendência crescente de penicilina *non-wild-type* de 2015 (11,2%) para 2021 (14,4%) ($p=0.060$). Em 2022, houve uma diminuição estatisticamente significativa (8,9%; $p=0.004$), mantendo-se com uma taxa inferior à média da UE/EEE em 2022 (16,3%). Particularmente preocupante é o aumento estatisticamente significativo da percentagem de isolamentos de *E. faecium* resistentes à vancomicina, no período de 2018 (4,3%) a 2022 (11,0%) ($p \leq 0,001$, [figura 2](#)). Note-se que entre 2015 e 2018 tinha-se verificado uma diminuição estatisticamente significativa desta taxa de resistência ($p \leq 0,001$). No entanto, em 2022, este valor permanece inferior à percentagem média ponderada pela população da UE/EEE (17,6%).

Em relação às bactérias de Gram negativo, a situação mais preocupante em Portugal e na EU/EEE foi o aumento contínuo de isolados de origem invasiva de *K. pneumoniae* resistentes aos carbapenemes ⁽⁹⁾. Em Portugal, a taxa de resistência de *K. pneumoniae* aos carbapenemes (resistência a ertapenem e/ou meropenem e/ou imipenem) cresceu significativamente

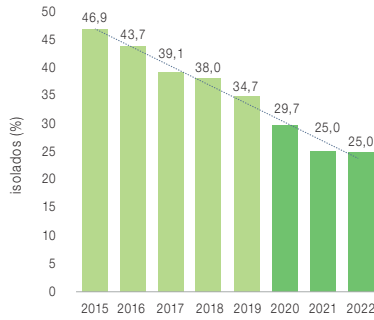
de 2015 (4,2%) para 2022 (13,0%) ($p \leq 0,001$, [figura 3](#)), correspondendo a um valor ligeiramente inferior ao da média da UE/EEE (10,9%). Considerando o período entre 2018 e 2022, observou-se um decréscimo da resistência no que diz respeito aos restantes grupos de antibióticos em estudo, nomeadamente nas cefalosporinas de terceira geração (50%-45,2%; $p \leq 0,001$); nos aminoglicosídeos (34,4%-23,1%; $p \leq 0,001$); nas fluoroquinolonas (43,8%-40,7%; $p=0.065$). A multiresistência (resistência combinada às cefalosporinas de terceira geração, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e carbapenemes) aumentou de 2015 (2,7%) para 2022 (4,6%) ($p \leq 0,001$).

A frequência de isolados de *E. coli* resistentes aos carbapenemes (ertapenem e/ou meropenem e/ou imipenem) e à colistina manteve-se esporádica em 2022 (0,5% e 0,9%, respetivamente). Globalmente, *E. coli* mostrou uma tendência decrescente na resistência aos restantes antibióticos entre 2015 e 2022. Destaca-se a percentagem de isolados invasivos resistentes às fluoroquinolonas (ciprofloxacina e/ou levofloxacina e/ou ofloxacina) com uma diminuição de 2015 (29,6%) para 2022 (21,3%) ($p \leq 0,001$, [figura 4](#)), correspondendo a um valor ligeiramente abaixo da média da UE/EEE (22,0%).

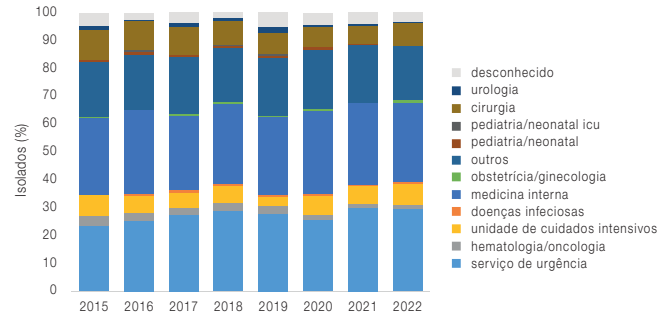
No que diz respeito às tendências das bactérias de Gram negativo não fermentadoras, a taxa de *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. resistentes à colistina aumentou significativamente ($p \leq 0,001$ e $p=0.026$, respetivamente) entre 2015 e 2020 ([figura 5a](#) e [5b](#)). No entanto, no caso de *P. aeruginosa*, se considerarmos o período entre 2020 e 2022, esta tendência é significativamente decrescente ($p=0,013$). Globalmente, os valores de multiresistência decresceram significativamente para ambos os agentes patogénicos. A taxa combinada de resistência às fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e carbapenemes em *P. aeruginosa* diminuiu de 2015 (16,7%) para 2022 (7,9%) ($p \leq 0,001$, [figura 5c](#)). No que diz respeito a *Acinetobacter* spp., a resistência a três ou mais classes de antibióticos (piperacilina/tazobactame, ceftazidima, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e/ou carbapenemes) diminuiu desde 2015 (45,0%) ($p=0,004$, [figura 5d](#)).

Figura 1: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), em Portugal (2015-2022).

Percentagem de isolados invasivos MRSA e respetiva tendência 2015-2022 ($p \leq 0,001$), por ano, Portugal



Percentagem de isolados invasivos MRSA, por ano e serviço



Percentagem de isolados invasivos MRSA nos anos 2015, 2020 e 2022, por NUTS II, Portugal

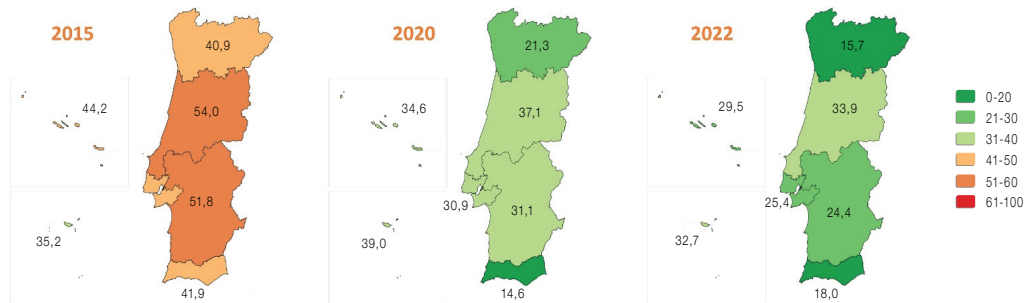
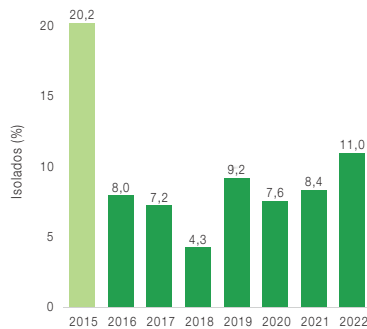
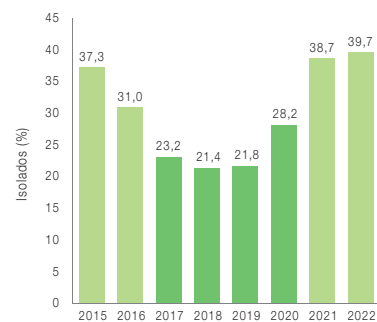


Figura 2: *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina, em Portugal (2015-2022).

Percentagem de isolados invasivos *E. faecium* resistentes à vancomicina e respetiva tendência 2015-2022 ($p \leq 0,001$), por ano, Portugal



Percentagem de isolados invasivos *E. faecium* resistentes à gentamicina alto nível e respetiva tendência 2015-2022 ($p=0,245$), por ano, Portugal



Percentagem de isolados invasivos *E. faecium* resistentes à vancomicina nos anos 2015, 2018 e 2022, por NUTS II, Portugal

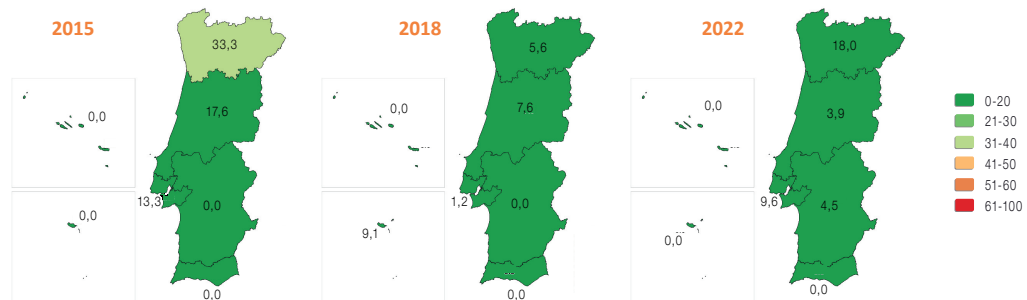
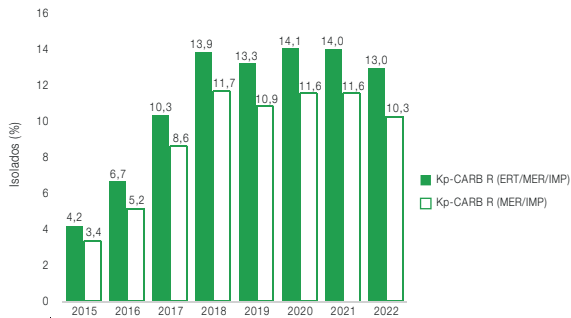
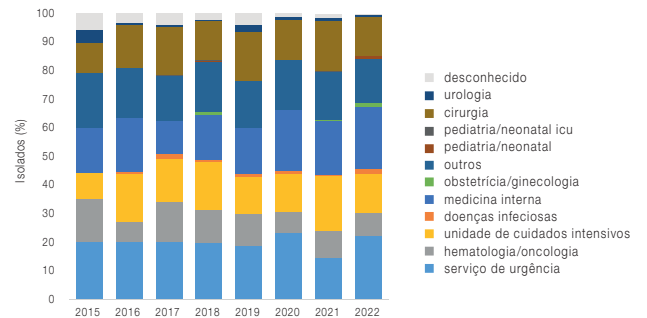


Figura 3: *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenemes, em Portugal (2015-2022).

Percentagem de isolados invasivos *K. pneumoniae* resistentes aos carbapenemes e respetiva tendência 2015-2022 ($p \leq 0,001$), por ano, Portugal



Percentagem de isolados invasivos *K. pneumoniae* resistentes aos carbapenemes, por ano e serviço



Percentagem de isolados invasivos resistentes aos carbapenemes nos anos 2015 e 2022, por NUTS II, Portugal

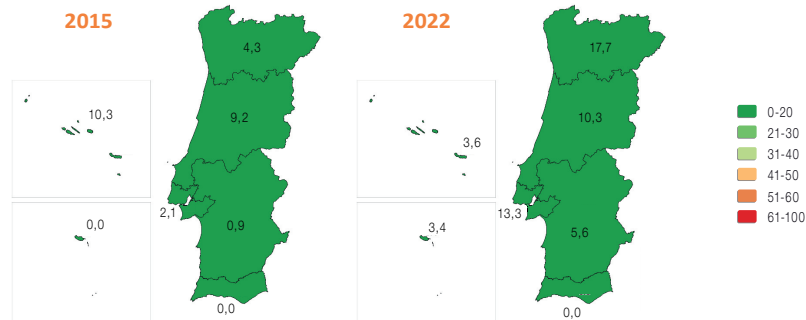
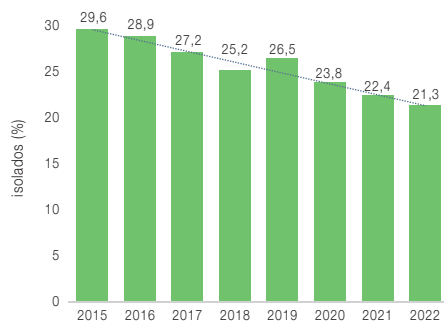
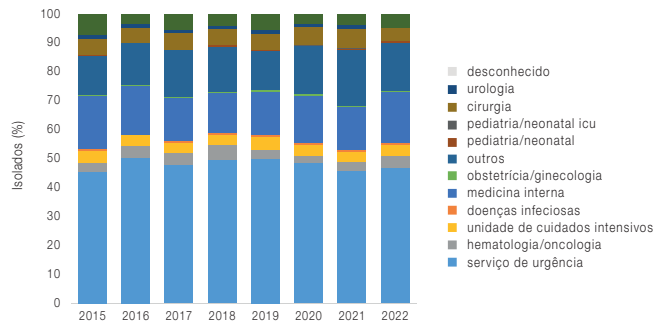


Figura 4: *Escherichia coli* resistente às fluoroquinolonas, em Portugal (2015-2022).

Percentagem de isolados invasivos *E. coli* resistentes às fluoroquinolonas e respetiva tendência 2015-2022 ($p \leq 0,001$), por ano, Portugal



Percentagem de isolados invasivos *E. coli* resistentes às fluoroquinolonas, por ano e serviço



Percentagem de isolados invasivos *E. coli* resistentes às fluoroquinolonas nos anos 2015, 2020 e 2022, por NUTS II, Portugal

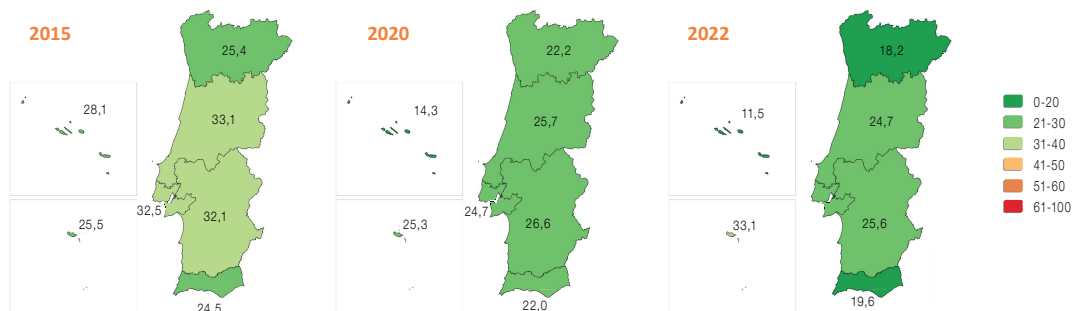
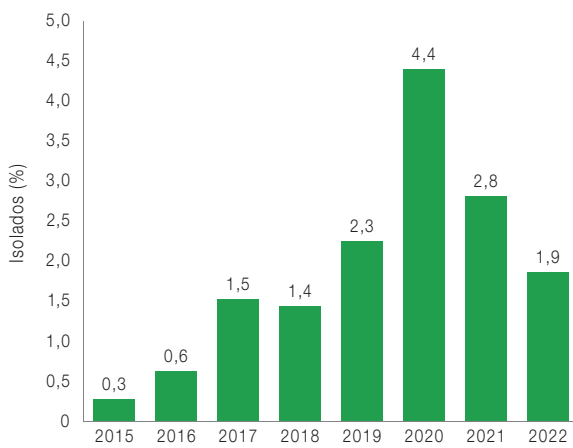




Figura 5: *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. resistentes à colistina e multirresistentes, em Portugal (2015-2022).

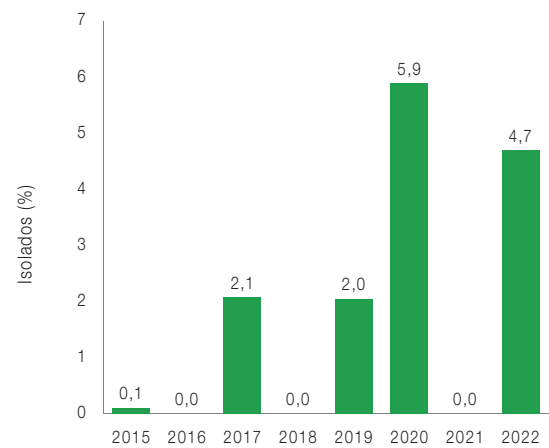
a)

Percentagem de isolados invasivos *P. aeruginosa* resistentes à colistina e respetiva tendência 2015-2022 ($p \leq 0,001$), por ano, Portugal



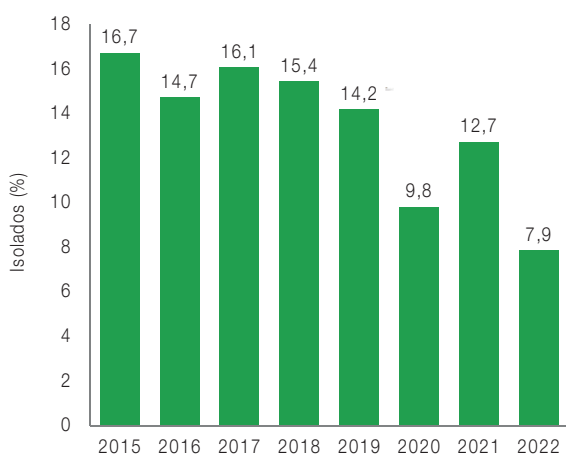
b)

Percentagem de isolados invasivos *Acinetobacter* spp. resistentes à colistina e respetiva tendência 2015-2022 ($p=0,058$), por ano, Portugal



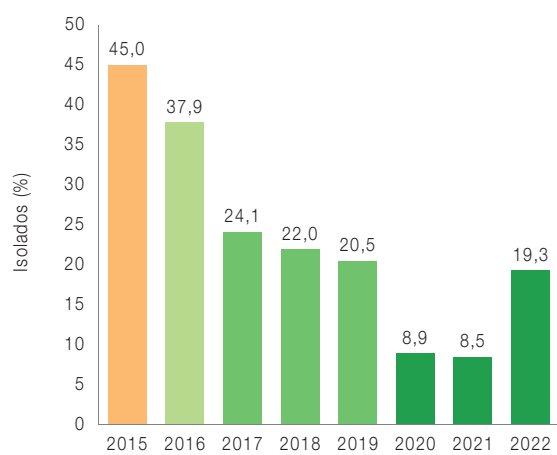
c)

Percentagem de isolados invasivos *P. aeruginosa* multirresistentes e respetiva tendência 2015-2022 ($p=0,004$), por ano, Portugal



d)

Percentagem de isolados invasivos *Acinetobacter* spp. multirresistentes e respetiva tendência 2015-2022 ($p \leq 0,001$), por ano, Portugal





Conclusões

A emergência mundial de bactérias resistentes aos antibióticos constitui uma ameaça crescente e importante em termos de saúde pública.

Em junho de 2023, o Conselho da União Europeia (UE) adotou uma Recomendação relativa à intensificação das ações da UE no combate da resistência aos antibióticos numa perspetiva "Uma Só Saúde" (10). Três das metas recomendadas para atingir até 2030, são a diminuição da incidência total na UE de infeções da corrente sanguínea causadas por MRSA, *E. coli* resistente às cefalosporinas de terceira geração e *K. pneumoniae* resistente aos carbapenemes.

Em Portugal, a diminuição da frequência de MRSA de origem invasiva nos últimos anos constitui um avanço importante relativamente àquelas metas. No entanto, são necessárias estratégias urgentes para minimizar a propagação de isolados de Gram negativo não só resistentes aos carbapenemes, mas também à colistina.

Por conseguinte, os sistemas de vigilância da resistência aos antibióticos em tempo real, sobre bactérias responsáveis por infeções graves, são indispensáveis enquanto indicadores importantes na tomada de decisão para controlo da sua disseminação.

Referências bibliográficas:

- (1) Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(1):56-66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4)
- (2) Majumder MAA, Rahman S, Cohall D, et al. Antimicrobial stewardship: fighting antimicrobial resistance and protecting global public health. *Infect Drug Resist.* 2020;13:4713-38. <https://doi.org/10.2147/IDR.S290835>
- (3) Tacconelli E, Pezzani MD. Public health burden of antimicrobial resistance in Europe. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(1):4-6. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30648-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30648-0)
- (4) Brolund A, Lagerqvist N, Byfors S, et al. Worsening epidemiological situation of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe, assessment by national experts from 37 countries, July 2018. *Euro Surveill.* 2019;24(9):1900123. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.9.1900123>
- (5) van Duin D, Paterson DL. Multidrug-resistant bacteria in the community: an update. *Infect Dis Clin North Am.* 2020;34(4):709-22. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2020.08.002>
- (6) European Centre for Disease Prevention and Control. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) [online]. [consult. 03/10/2023]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-data>
- (7) Direção-Geral da Saúde. Norma 004/2013 de 08/08/2013 (atualizada a 27/07/2022). Vigilância Epidemiológica das Resistências aos Antimicrobianos. <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0042013-de-21022013.aspx>
- (8) European Centre for Disease Prevention and Control. EARS-Net Protocol for surveillance of antimicrobial resistance [online]. [consult. 03/10/2023]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/protocol>
- (9) European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. [online]. [consult. 03/10/2023]. <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>
- (10) European Union. Recomendação do Conselho sobre a intensificação das ações da UE para combater a resistência aos antimicrobianos no âmbito da abordagem Uma Só Saúde (COM(2023)0191). OJ 220 22.6.2023:1-20. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=uriserv:OJ.C_.2023.220.01.0001.01.POR

Laboratórios participantes na EARS-Net (ordem alfabética): Laboratório de Microbiologia/Patologia Clínica do: Centro Hospitalar Barreiro-Montijo, E.P.E.; Centro Hospitalar de Entre Douro e Vouga, E.P.E.; Centro Hospitalar de Leiria, E.P.E.; Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E.; Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E.; Centro Hospitalar de Póvoa de Varzim-Vila do Conde, E.P.E.; Centro Hospitalar de Setúbal, E.P.E.; Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, E.P.E.; Centro Hospitalar do Alto Ave, E.P.E.; Centro Hospitalar do Baixo Vouga, E.P.E.; Centro Hospitalar do Médio Ave, E.P.E.; Centro Hospitalar do Médio Tejo, E.P.E.; Centro Hospitalar do Oeste, E.P.E.; Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, E.P.E.; Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.; Centro Hospitalar Tondela Viseu, E.P.E.; Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E.; Centro Hospitalar Universitário de Santo António, E. P. E.; Centro Hospitalar Universitário de São João, E.P.E.; Centro Hospitalar Universitário do Algarve, E.P.E.; Clínica Laboratorial Arcos de Valdevez, Lda.; Centro de Medicina Laboratorial Germano de Sousa (Lisboa); Centro de Medicina Laboratorial Germano de Sousa (Porto); Hormofuncional - Centro de Hormonologia Funcional, Lda.; Hospital Agostinho Ribeiro - Felgueiras; Hospital Beatriz Ângelo; Hospital da Cruz Vermelha Portuguesa; Hospital da Horta, E.P.E.; Hospital da Luz Lisboa; Hospital da Luz Póvoa do Varzim; Hospital da Luz Setúbal; Hospital das Forças Armadas (Pólo Lumiar); Hospital das Forças Armadas (Pólo Porto); Hospital de Braga, E.P.E.; Hospital de Cascais Dr. José de Almeida, P.P.P.; Hospital de Santo Espírito da Ilha Terceira, E.P.E.R.; Hospital de Vila Franca de Xira, E.P.E.; Hospital Distrital da Figueira da Foz, E.P.E.; Hospital Distrital de Santarém, E.P.E.; Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, E.P.E.; Hospital do Espírito Santo de Évora, E.P.E.; Hospital Dr. Francisco Zagalo - Ovar; Hospital Dr. Nélio Mendonça (SESARAM); Hospital Garcia de Orta, E.P.E.; Hospital Lusíadas Lisboa; Hospital Lusíadas Porto; Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, E.P.E.; Hospital SAMS; Hospital Santa Maria Maior, E.P.E.; Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, E.P.E. (IPO Coimbra); Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil E.P.E. (IPO Lisboa); Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, E.P.E. (IPO Porto); Labeto, Centro de Análises Bioquímicas S.A.; Laboratório Aeminium, Lda; Laboratório de Análises Clínicas Dr. Joaquim Chaves; Laboratório de Análises Clínicas Dra. Albina Filomena Marques; Laboratório de Análises Clínicas Fernão Magalhães Lda; Laboratório de Análises Clínicas Flaviano Gusmão, Lda; Laboratório de Análises Clínicas João Lamartine Dias, Lda; Laboratório de Análises Clínicas Soares & Figueiredo; Medicina Laboratorial Dr. Carlos Torres SA (Unilabs); Santa Casa da Misericórdia de Vila do Conde; SYNLAB Faro; SYNLAB Pr. Espanha. SYNLABHEALTH II, S.A.; SYNLAB Torres Novas; Synlabhealth Centro, Unipessoal Lda; Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E.; Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, E.P.E.; Unidade Local de Saúde de Matosinhos, E.P.E.; Unidade Local de Saúde do Alto Minho, E.P.E.; Unidade Local de Saúde do Baixo Alentejo, E.P.E.; Unidade Local de Saúde do Litoral Alentejano, E.P.E.; Unidade Local de Saúde do Nordeste, E.P.E.; Unidade Local de Saúde do Norte Alentejano, E.P.E.