

_titulo:

Programa Nacional de Rastreio Neonatal

_subtítulo

Relatório 2024

_edição:
INSA, IP

_autores:

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

_local / data:
Lisboa
junho 2025



Instituto Nacional de Saúde
Doutor Ricardo Jorge



Catálogo na publicação

PORTUGAL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP
Programa Nacional de Rastreio Neonatal : relatório 2024 / Comissão Executiva do Programa ; Laura Vilarinho, Paula Garcia,
Paulo Pinho e Costa. - Lisboa : Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP, 2025. - 123 p. : il.

ISBN: 978-989-9236-11-0 (*online*)

© Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP 2025.

Título: Programa Nacional de Rastreio Neonatal: relatório 2024

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: Rodrigo Jorge

Lisboa, junho de 2025

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



→ Instituto Nacional de Saúde
Doutor Ricardo Jorge, IP

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

_titulo:

Programa Nacional de Rastreio Neonatal

_subtítulo

Relatório 2024

_edição:
INSA, IP

_autores:

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

_local / data:
Lisboa
junho 2025



Índice

Lista de siglas e abreviaturas	4
Índice de tabelas e figuras	5
1. Nota introdutória	7
2. Programa Nacional de Rastreamento Neonatal	9
2.1 Reunião Anual da Comissão Técnica Nacional	13
2.2 Órgãos de Coordenação	14
2.3 Painel das doenças rastreadas em 2024	15
2.4 Processo de acreditação de ensaios	16
2.5 Novos testes e melhoria dos marcadores primários e secundários	17
2.6 Parcerias internacionais	18
2.7 Atividade de divulgação científica	18
2.8 Colaboração com associações de doentes	19
3. Centros de Referência/Centros Especializados para o Tratamento	23
3.1 Reunião anual com os Centros de Referência / Centros Especializados para o Tratamento	24
4. Resultados	27
4.1 Rastreamento neonatal	27
4.2 Doenças Hereditárias do Metabolismo	28
4.3 Hipotireoidismo Congénito	32
4.4 Fibrose Quística	34
4.5 Drepanocitose	36
4.6 Atrofia Muscular Espinal: estudo-piloto	38
4.7 Apreciação global	40
4.8 Trabalhos publicados e apresentados em 2024	44
5. Conclusões	48
5.1 Eficácia e evolução dos Indicadores do Programa	48
5.2 Avaliação do PNRN em 2024 através do <i>website</i>	52
5.3 Prevalência ao nascimento das doenças rastreadas	53
6. Nota final	56
7. Publicações científicas	58
Anexos	66

Lista de siglas e abreviaturas

2TT – Teste de segundo nível
3-HMG – Acidúria 3-Hidroxi-3-Metilglutárica
3-MCC – 3-Metilcrotonilglicínúria
AMM Def CbIB – Défice do Metabolismo das Cobalaminas B
ANFQ – Associação Nacional de Fibrose Quística
ANTDR – Associação Nacional de Tuberculose e Doenças Respiratórias
APFQ – Associação Portuguesa de Fibrose Quística
APOFEN – Associação Portuguesa de Fenilcetonúria e outras Doenças Hereditárias do Metabolismo Proteico
CHGE-HG – Centro Hospitalar Gaia/Espinho – Hospital de Gaia
CHLC-HDE – Centro Hospitalar Lisboa Central – Hospital Dona Estefânia
CHP-CMIN – Centro Hospitalar do Porto – Centro Materno Infantil do Norte
CHULN-HSM – Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria
CHUSJ-HSJ – Centro Hospitalar Universitário de São João - Hospital de São João
CoA – Coenzima A
CPT I – Défice da carnitina-palmitoil transferase I
CPT II/ CACT – Défice da carnitina-palmitoil transferase II
CUD – Défice primário em carnitina
DGS – Direção-Geral da Saúde
FQ – Fibrose Quística
GA I – Acidúria Glutárica tipo I
HC – Hipotireoidismo Congénito
HFF – Hospital Fernando da Fonseca
HGO – Hospital Garcia de Orta
HPhe – Hiper fenilalaninemia
I&D – Investigação e Desenvolvimento
INE – Instituto Nacional de Estatística
INSA – Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge
IPAC – Instituto Português da Acreditação
IPSS – Instituição Particular de Solidariedade Social
IRT – Tripsina imunorreativa
LCHAD/TFP – Défice da desidrogenase de 3-hidroxi-acil CoA de cadeia longa
MADD – Défice múltiplo das desidrogenases dos ácidos gordos / Acidúria glutárica tipo II
MAT – Hipermetioninémia
MCAD – Défice da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média
MSUD – Leucinose
NEQAS – *National External Quality Assurance Program*
NGS – *Next Generation Sequencing*
NMG – *National Mirror Group*
PA – Acidúria Propiónica
PAP – Proteína associada à pancreatite
PCR – *Polymerase chain reaction*
PKU – Fenilcetonúria
PNDP – Programa Nacional de Diagnóstico Precoce
PNRN – Programa Nacional de Rastreio Neonatal
QREN – Quadro de Referência Estratégica Nacional
R4S – *The Region 4 Stork Collaborative Project*
RFB – *Reference institute for Bioanalytics*
SCHAD – Défice da desidrogenase de 3-hidroxi-acil CoA de cadeia curta
SCID – *Severe Combined Immunodeficiency*
SIMMESN – *Inborn errors of metabolism and newborn screening*
T4 – Tetraiodotironina
TSH – Hormona Estimulante da Tiróide
UID – Unidade de Investigação e Desenvolvimento
URN – Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética
USF – Unidade de Saúde Familiar
VA – Acidúria Isovalérica
VLCAD – Défice da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia muito longa



Índice de tabelas

Tabela 1 – Composição dos Órgãos do PNRN em 2024	14
Tabela 2 – Painel das doenças integradas no PNRN em 2024	15
Tabela 3 – Avaliação Externa de Qualidade com Instituições Internacionais	16
Tabela 4 – Marcadores de segundo nível implementados no Rastreio Neonatal	17
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 2024	27
Tabela 7 – <i>Cut-off e Ratios</i> dos marcadores bioquímicos, utilizados nas Doenças Hereditárias do Metabolismo ... pesquisadas por espectrometria de massa.	29
Tabela 8 – Doenças Hereditárias do Metabolismo identificados no rastreio neonatal em 2024	30
Tabela 9 – Casos de Hipotiroidismo Congénito rastreados em 2024	33
Tabela 10 – Casos de Fibrose Quística enviados para Centro de Referência em 2024	36
Tabela 11 – Casos de Drepanocitose enviados para Centro de Tratamento em 2024	37
Tabela 12 – Casos de Atrofia Muscular Espinal (estudo-piloto), enviados para Centro de Tratamento em 2024 ...	39
Tabela 13 – Distribuição global dos casos rastreados em 2024 por Centro de Tratamento	40
Tabela 14 – Prevalência ao nascimento em 2024 das doenças rastreadas	40
Tabela 15 – Número de colheitas efetuadas nos Hospitais Privados (2014-2024)	48
Tabela 16 – Indicadores do Programa entre 2014-2024	49
Tabela 17 – Taxa de pedidos de segundas amostras ao longo dos últimos anos (<i>recall-rate</i>)	50
Tabela 18 – Prevalência ao nascimento global das doenças rastreadas	54

Índice de figuras

Figura 1 – Desenvolvimento do Programa Nacional de Rastreio Neonatal	9
Figura 2 – Folheto informativo do Rastreio Neonatal da Imunodeficiência Combinada Grave	14
Figura 3 – Total de Testes de rastreio e de repetições realizadas	28
Figura 4 – Algoritmo utilizado no rastreio neonatal do Hipotiroidismo Congénito	32
Figura 5 – Algoritmo utilizado no rastreio da Fibrose Quística em Portugal	35
Figura 6 – Folheto informativo do Rastreio da Atrofia Muscular Espinal	39
Figura 7 – Idade do recém-nascido na altura da colheita (2014-2024)	41
Figura 8 – Número de dias decorridos desde a colheita até à receção no secretariado do Laboratório	42
(2014-2024).	
Figura 9 – Média da idade do recém-nascido na altura da comunicação de resultados positivos (1981-2024)	43
Figura 10 – Número de nascimentos versus recém-nascidos estudados desde o início do Programa	48
(1980-2024)	
Figura 11 – Número de visualizações de resultados do rastreio neonatal na Internet	51
Figura 12 – Página para visualização dos resultados no website do INSA	51
Figura 13 – Avaliação do grau de satisfação dos utilizadores do PNRN 2024	52





Nota Introdutória



Este ano, completaram-se 45 anos de Programa Nacional de Rastreio Neonatal.

O rastreio neonatal é uma prática essencial para a deteção precoce de doenças em recém-nascidos, permitindo intervenções terapêuticas que podem prevenir sequelas graves. Na Europa, a implementação e a abrangência desses programas variam significativamente entre os países, refletindo diferentes prioridades de saúde pública, recursos disponíveis e políticas nacionais.

À semelhança de Portugal, a cobertura do rastreio neonatal é geralmente elevada na Europa, com muitos países oferecendo programas universais que abrangem a maioria dos recém-nascidos.

Apesar dos avanços significativos, existem desafios contínuos, como a necessidade de atualização dos programas para incluir novas patologias à medida que surgem evidências científicas, a garantia de acesso equitativo aos serviços de rastreio e a gestão ética das informações genéticas obtidas.

A colaboração internacional e a adaptação às novas evidências científicas são fundamentais para o sucesso destes programas.

O Programa Nacional de Rastreio Neonatal, contempla atualmente o rastreio de 27 doenças. A Atrofia Muscular Espinal, uma vez finalizado o estudo-piloto, foi proposta a integrar o painel das doenças rastreadas no final do corrente ano.

No âmbito deste programa e considerado o período 1979-2024, mais de 4 milhões e 309 mil recém-nascidos já foram rastreados, o que permitiu o diagnóstico de 2.796 doentes.

Comissão Executiva do Programa Nacional
de Rastreio Neonatal

Laura Vilarinho

Paula Garcia

Paulo Pinho e Costa





Programa Nacional de Rastreio Neonatal



2. Programa Nacional de Rastreio Neonatal

“No pezinho do bebé pode estar o seu futuro.”

Uma história com 45 Anos

A descoberta do Prof. Robert Guthrie, nos EUA, na década de 60, deu origem ao teste de Guthrie ou “Teste do pezinho”, procedimento pouco invasivo e simples. A colheita de sangue sobre papel de filtro foi responsável por uma revolução na medicina preventiva, permitindo atualmente o rastreio sistemático de doenças genéticas em todo o mundo.

A **Figura 1** representa cronologicamente os vários marcos registados neste programa de saúde pública. A estratégia para a implementação do rastreio neonatal em Portugal, iniciou-se em 1978 pelo Dr. Jacinto Magalhães, que delineou o estágio do Dr. Rui Vaz Osório no *Hôpital des Enfants Malades* em Paris, com objetivo da aprendizagem de técnicas e organização do rastreio neonatal, já iniciado em França no final da década de 60, de forma a implementar um programa similar em Portugal iniciando este, pelo rastreio da Fenilcetonúria (PKU).

Regressado de Paris, a primeira colheita para rastreio é efetuada pelo Dr. Rui Vaz Osório a 14 de maio de 1979 na Maternidade Júlio Dinis, no Porto – programa experimental na região do Porto - deslocando-se este diariamente às instalações da Maternidade para efetuar a picada no pezinho aos bebés, bem como explicitar às mães os objetivos do teste. Dada a boa aceitação, foi decidido alargar o rastreio a outras regiões, começando pelo norte do país. Rapidamente foi percebido que a colheita não deveria ser efetuada nos hospitais, mas nos centros de saúde uma vez que não deveria ser efetuada antes do 4º ou 5º dia de vida.

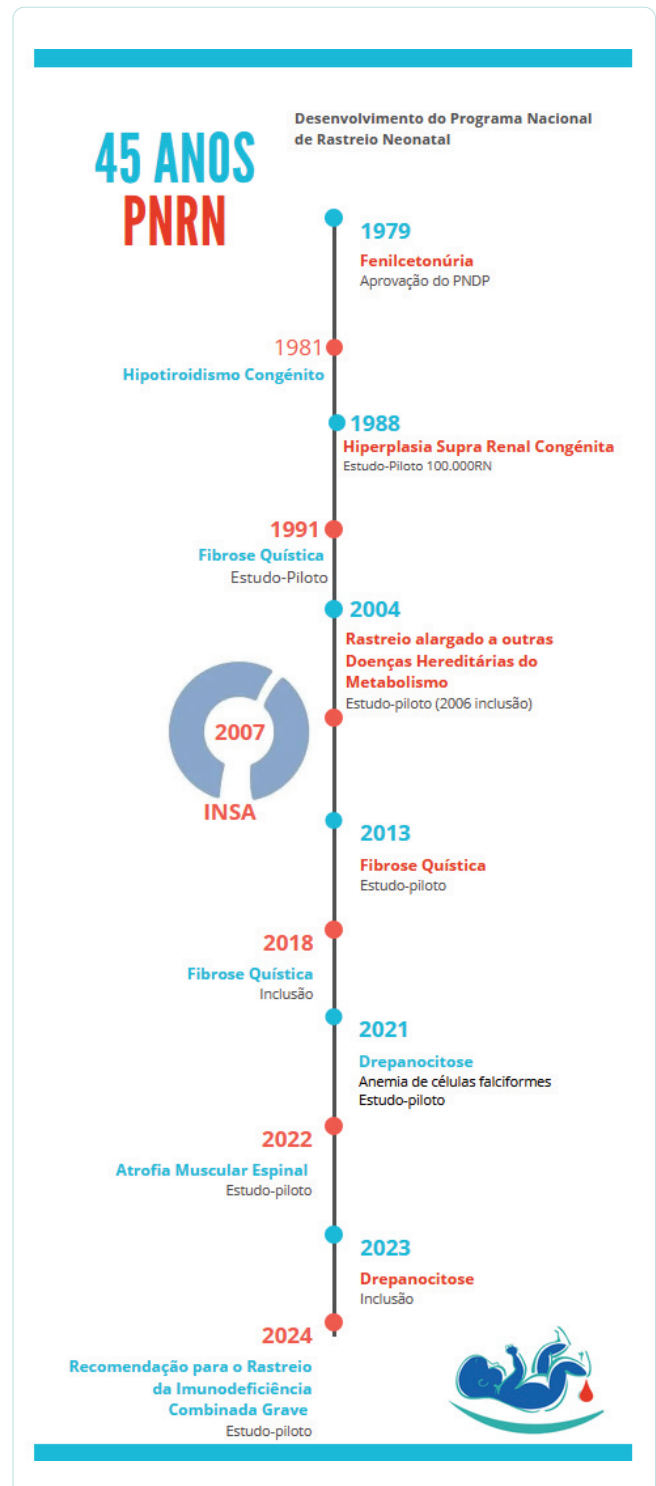


Figura 1 – Desenvolvimento do Programa Nacional de Rastreio Neonatal.

Inicia-se a fase de formação e capacitação dos centros de saúde do país, de forma a explicar o procedimento e a finalidade do teste aos profissionais de saúde. Por cada centro de saúde visitado, mais uma área passava a ser coberta pelo rastreio, sendo desta forma progressivamente alargado a todo o país.

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

Ainda no decurso de 1981, é iniciado o rastreio do Hipotiroidismo Congénito, e foi criado em Lisboa o segundo Centro Regional de Rastrearos, no sentido de alargar a área de influência do rastreio a todo o sul do País. Porém, em fins de 1983 esse Centro foi encerrado, passando todas as colheitas do “Teste do pezinho” a ser enviadas para o Centro de Rastrearos do Instituto de Genética Médica, e começando assim a organização a estruturar-se em moldes semelhantes aos atuais. A taxa de cobertura a nível nacional era então de cerca de 70%, atingindo os 85% em 1986.

Após a implementação dos rastrearos da Fenilcetonúria e do Hipotiroidismo Congénito, procedeu-se ao rastreio experimental da Hiperplasia Congénita das Supra-renais em 100.000 recém-nascidos entre 1986 e 1987, no sentido de determinar o interesse da institucionalização deste rastreio a nível nacional. O tempo médio de início de tratamento era então de 20-25 dias, o que levou a concluir que o rastreio não deveria continuar, enquanto não fosse possível baixar esse tempo para 10-12 dias.

Em 1987, a Faculdade de Farmácia de Lisboa iniciou o estudo das Biopteridinas para caracterizar as formas “não Clássicas” de PKU e no ano seguinte conseguiu-se a participação do Ministério da Saúde para o preço dos produtos

dietéticos hipoproteicos, o que permitiu avançar com o projecto “Escola de Cozinha” e com a publicação do primeiro livro de receitas de forma a facilitar a dieta hipoproteica para as crianças fenilcetonúricas.

Em 1990/1992 procedeu-se ao rastreio piloto da deficiência em Biotinidase. Esse estudo processou-se em 100.000 recém-nascidos. Dada a baixa incidência desta patologia (1/50.000), optou-se pela não continuidade do rastreio sistemático, procedendo, porém, com o rastreio seletivo baseado nos sinais clínicos da doença.

Em 1992 atingiu-se o 1º milhão de crianças rastreadas, e deram-se os primeiros passos para a criação da Associação Portuguesa de Fenilcetonúria (APOFEN), e do relacionamento dos pais e doentes PKU portugueses com os de outros Países europeus (ESPKU).

Entre 1992 e 1995 procedeu-se ao rastreio experimental da Fibrose Quística, nos Distritos do Porto e de Coimbra, em colaboração com os Hospital de Crianças Maria Pia e Hospital Pediátrico de Coimbra. Esse rastreio não teve continuidade pelos seguintes motivos, falta de tratamento eficaz, falta de especificidade do marcador de Tripsina imuno-reativa (IRT) com cerca de 1% de falsos positivos e baixa frequência da mutação F508del na população portuguesa (incidência menor do que a inicialmente esperada).

A firme implantação do rastreio a nível nacional bem como a existência de uma organização segura e já estabilizada, permitiu então voltar a atenção para a melhoria dos aspetos técnicos e assistenciais do programa.

Assim, nos anos seguintes, foram revistos alguns indicadores do programa nomeadamente, os valores de chamada inicialmente estabelecidos (*cut-offs*), encurtando o tempo médio de início de tratamento. Foi melhorada a taxa de cobertura, estendida a ação da APOFEN a outras doenças metabólicas que também necessitam de dieta pobre em determinados aminoácidos, alargada a gama de alimentos disponíveis, treinados dietistas para a Madeira e Açores e reorganizado o rastreio nas Regiões Autónomas.

Efetuaram-se ainda estudos sobre a PKU que levaram à identificação das mutações causais nos nossos doentes, procedeu-se ao estudo comparativo por Ressonância Magnética Nuclear cerebral de jovens com PKU com e sem dieta alimentar rigorosa. Iniciou-se o estudo de cintilografia tiroideia sistemática dos recém-nascidos com Hipotiroidismo Congénito e estabeleceu-se o diagnóstico etiológico de todas as formas de Hipotiroidismo Congénito no grupo etário acima dos 3 anos de idade.

Em meados de 2002, foi introduzida a tecnologia de espectrometria de massa em tandem (*Tandem-Mass*), possibilitando o diagnóstico de diversas Doenças Hereditárias do Metabolismo numa só amostra.

Durante o ano de 2003, procedeu-se à montagem e calibração do equipamento, à formação do pessoal, à aplicação do *software* de análise de resultados, à otimização do protocolo para obtenção das melhores condições analíticas, etc.

Em 2004, e em colaboração com a Universidade de Aveiro, preparou-se um novo *software* especificamente destinado ao rastreio e procedeu-se ao rastreio da Fenilcetonúria em paralelo pelo método clássico e pelo "*Tandem-Mass*".

Iniciou-se nesse ano, um estudo-piloto nas Regiões Norte, que progressivamente foi alargado ao Centro e Alentejo, ficando o país todo coberto a partir de Junho de 2006, permitindo o rastreio de 18 Doenças Hereditárias do Metabolismo. Em outubro de 2006 e por decisão do Conselho de Ministros, o Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães foi integrado no Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, o que originou também a integração do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce.

O processo de integração originou uma reforma profunda na organização do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce.

Foi criada a Unidade de Rastreio Neonatal Metabolismo e Genética, incluindo o Laboratório Nacional de Rastreio e o Secretariado. A Comissão Nacional foi substituída pela Comissão Executiva, e foi criada a Comissão Técnica Nacional, de carácter consultivo, que integra, além da Comissão Executiva, personalidades de reconhecido mérito científico e profissional e eventualmente representantes de Associações ou Sociedades Científicas.

O leque das Doenças Hereditárias do Metabolismo a rastrear foi alargado a 24 patologias, seguindo o princípio base de que a doença a rastrear deve sempre ser passível de tratamento específico.

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), sob a responsabilidade do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P., para dar enquadramento institucional ao rastreio neonatal ([Anexo 1](#)).

Em finais de 2013, teve início um estudo-piloto para o rastreio da Fibrose Quística, a qual foi integrada no painel das doenças rastreadas em 2018.

([Anexo 2](#))

Foram criados Centros de Referência Nacionais de Tratamento para as Doenças Hereditárias do Metabolismo pelo Despacho n.º 3653/2016 e da Fibrose Quística pelo Despacho n.º 6669/2017 com a finalidade de acompanhar clinicamente os casos identificados. ([Anexos 3 e 4](#)).

O Despacho n.º 7276/2019 revê o Programa Nacional Diagnóstico Precoce, renomeia-o de Programa Nacional de Rastreio Neonatal e atualiza a composição da Comissão Técnica Nacional, refletindo assim melhor o âmbito do programa e a terminologia em uso no plano internacional ([Anexo 5](#)).

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 ([Anexo 6](#)).

O INSA, a 14 de maio de 2019, organizou a sessão comemorativa dos 40 anos do PNRN no Porto na Biblioteca Almeida Garrett ([Anexo 7](#)).

Em março de 2021, iniciou-se o estudo-piloto do rastreio da Drepanocitose (Anemia de Células Falciformes), nos distritos de Lisboa e Setúbal, tendo sido rapidamente alargado a todo o país em fevereiro 2022 e no ano seguinte integrado no painel ([Anexo 8](#)).

Posteriormente, em outubro de 2022, procedeu-se ao início do estudo-piloto da Atrofia Muscular Espinal, o qual ainda se manteve em fase de estudo-piloto até ao final de 2024 ([Anexo 9](#)).

De forma a assegurar que todas as colheitas do “teste do pezinho” são rececionadas na Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética do INSA, foi iniciado em 2022 um estudo-piloto de uma plataforma de redundância, a “*Neocheck*”. Esta plataforma informática permite que cada teste seja registado no local da recolha e a receção da amostra é confirmada no laboratório. Assim se pretende detetar possíveis extravios de amostras. Os locais incluídos neste estudo-piloto foram o Centro de Saúde São João no Porto, o Centro Hospitalar Universitário de Santo António, o Centro Hospitalar Universitário de São João e o Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho.

As fichas de recolha das amostras, os cartões de Guthrie, tem sofrido evolução ao longo dos anos, acompanhando a inovação técnica e legal exigíveis. Contam no verso com as instruções para recolha e envio das amostras ([Anexo 10](#)).

Em 2024, a Assembleia da República através da Resolução n.º 92/2024, publicada em *Diário da República*, 1.ª série, n.º 211, de 30 de outubro de 2024, recomenda ao Governo que, em articulação com o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P. estude a viabilidade da realização de rastreio da Imunodeficiência combinada grave (SCID) a todos os bebés recém-nascidos em Portugal que realizem o rastreio neonatal, ponderando a criação de um projeto-piloto.

2.1. Reunião Anual da Comissão Técnica Nacional

Anualmente a Comissão Técnica Nacional do Programa Nacional de Rastreio Neonatal discute o relatório de atividades do ano anterior e assuntos de índole geral e particular. A reunião referente ao ano de 2024 teve lugar a 24 de janeiro de 2025. Entre os vários assuntos abordados, damos especial destaque à tomada de decisão da integração, no painel de doenças rastreadas, ao rastreio da Atrofia Muscular Espinal. Foi aprovado o início do estudo-piloto para o Rastreio Neonatal da Síndrome da Imunodeficiência Combinada Grave – SCID, com data prevista de 1 de abril de 2025. Este estudo tem como objetivo avaliar a exequibilidade técnica e organizacional do rastreio desta patologia em Portugal e determinar o seu impacto em termos de saúde pública.

Estudo-piloto da Síndrome da Imunodeficiência Combinada Grave (SCID – *Severe Combined Immunodeficiency*)

A Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética possui capacidade técnico-científica instalada para dar início a um estudo-piloto de rastreio neonatal de SCID em 100.000 recém-nascidos com vista à posterior integração desta patologia no Programa Nacional de Rastreio Neonatal. O rastreio neonatal da SCID pode ser realizado no sangue seco do teste do pezinho, através da quantificação de *T-cell Receptor Excision Circles* (TREC).

Para iniciar este estudo deve estar assegurado o tratamento de todos os doentes identificados no rastreio neonatal. Será fundamental garantir a colaboração dos Centros de Tratamento Especializados, que receberão estes doentes para avaliação clínica e confirmação do diagnóstico.

A SCID é uma condição rara e potencialmente fatal, resultante de diferentes mutações genéticas. Caracteriza-se pela ausência simultânea da função dos linfócitos T e B, e, em muitos casos, também pela deficiência das células NK (*Natural Killer*). Esses defeitos imunológicos tornam o indivíduo extremamente vulnerável a infeções graves. Atualmente, já foram identificadas diversas causas genéticas para a SCID. A doença tem uma incidência estimada no nosso país de 1/48.000 nascimentos.

As manifestações clínicas da SCID são bastante diversas, mas todas têm em comum uma extrema vulnerabilidade a infeções. Os sintomas costumam surgir nos primeiros meses de vida, embora, em alguns casos, se possam manifestar apenas no segundo ou terceiro ano. As infeções mais frequentes são provocadas por microrganismos oportunistas.

Nos últimos anos houve avanços significativos no tratamento da SCID. O transplante de células hematopoiéticas continua a ser a principal abordagem terapêutica, apresentando uma taxa de sobrevivência superior a 94%, quando realizado antes dos 3,5 meses de idade, embora algumas terapias genéticas tenham vindo a demonstrar potencial promissor.

Com o apoio da Associação Portuguesa de Doentes com Imunodeficiência Primária (APDIP), foi elaborado um folheto informativo para os pais (**Figura 2**), que será entregue nas consultas de vigilância da gravidez e antes da recolha da amostra para o rastreio neonatal quando o estudo-piloto para SCID for iniciado.

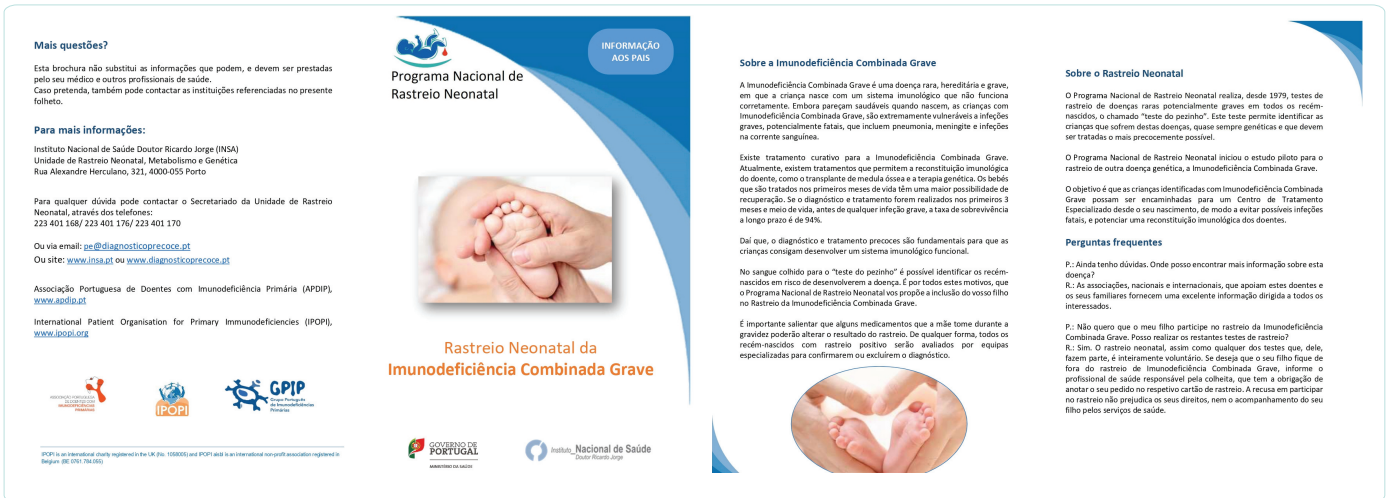


Figura 2 – Folheto informativo do Rastreio Neonatal da Imunodeficiência Combinada Grave.

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 PNPD, 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 11), atualizado pelo Despacho n.º 7352/2015 (Anexo 12) nomeiam os Órgão de Coordenação. O Despacho n.º 7276/2019, revê o PNPD, renomeia-o de PNRN e atualiza a composição da Comissão Técnica Nacional. O Despacho n.º 2419/2021 nomeou os atuais órgãos do PNRN (Anexo 13).

Tabela 1 – Composição dos Órgãos do PNRN em 2024.

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. Localizado 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 Bioquímica Genética, Laboratório de Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massa, Laboratório de Doenças Lisossomais e o Laboratório de Genética Molecular. Nesta Unidade, para além do rastreio neonatal onde se efetuam o estudo de cerca de 350 recém-nascidos/dia, ainda se procede à confirmação bioquímica/enzimática e molecular dos casos identificados. Concentra igualmente a investigação e diagnóstico, a nível nacional, de 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 2024

As doenças sistematicamente rastreadas constituem um painel de 27+1 patologias: o Hipotiroidismo

Congénito, a Fibrose Quística, a Drepanocitose, a Atrofia Muscular Espinal (estudo-piloto) e 24 Doenças Hereditárias do Metabolismo ([Tabela 2](#)).

Tabela 2 – Painel das doenças integradas no PNRN em 2024.

I. Hipotiroidismo Congénito	
II. Fibrose Quística	
III. Drepanocitose	
IV. Atrofia Muscular Espinal (estudo-piloto)	
V. Doenças Hereditárias do Metabolismo	
Aminoacidopatias	Fenilcetonúria (PKU) / Hiperfenilalaninemias (HPhe)
	Tirosinemia tipo I
	Tirosinemia tipo II/III
	Leucinose (MSUD)
	Homocistinúria clássica (déf cistationina β -sintetase)
	Hipermetioninemia (déf. MAT1/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-Metilcrotonilglicinúria (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

A Unidade de Rastreio Neonatal é submetida a auditorias conforme a norma NP EN ISO 15189, que estabelece critérios de acreditação para laboratórios clínicos. Essa norma atenta na gestão da qualidade, garantindo a implementação de um sistema eficiente de controle de processos, recursos e melhorias contínuas. Esse processo permite ao laboratório monitorizar seu desempenho e realizar ajustes sempre que necessário, assegurando tanto a qualidade dos resultados quanto a competência dos profissionais. Além disso, reforça a confiança dos *stakeholders* e a conformidade com padrões internacionais rigorosos, garantindo dados confiáveis, rastreáveis e reprodutíveis. A acreditação, reconhecida internacionalmente, é concedida pelo Instituto Português da Acreditação (IPAC), que valida formalmente a competência técnica para a realização de testes genéticos.

Em 2024, foram realizadas duas auditorias internas: uma técnica, conduzida pela Dr.^a Rita Matos e pela Dr.^a Cláudia Júlio em 2 de fevereiro, e uma auditoria de gestão, realizada pela Dr.^a Clarisse Dinis em 1 de março. Além disso, ocorreram duas auditorias externas conduzidas pelo IPAC: uma auditoria de gestão em 10 de abril, liderada pelo Eng.^o Miguel Franco, e uma auditoria técnica em 15 de abril, a cargo da Dr.^a Fátima Vale.

O processo de acreditação laboratorial para o rastreio neonatal da Fibrose Quística (FQ) foi obtido em 2018 e manteve-se válido no âmbito do rastreio neonatal do Hipotireoidismo Congénito (HC), conforme a edição n.º 4 emitida em 29 de outubro de 2019 (**Anexo 14**). Esta acreditação reconhece oficialmente a competência técnica da Unidade de Rastreio Neonatal para a realização de testes genéticos (**Anexo Técnico de Acreditação n.º E0015_2 - Anexo 15**). Além disso, os ensaios qualitativos e quantitativos praticados pela Unidade continuam a ser avaliados por instituições internacionais reconhecidas para garantir a qualidade externa dos processos (**Tabela 3**).

Tabela 3 – Avaliação Externa da Qualidade com Instituições Internacionais.

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

2.5. Novos testes e melhoria dos marcadores primários e secundários

Em abril de 2021, a URN e a UID (responsável, Dr.^a Laura Vilarinho) iniciaram um estudo prospetivo no âmbito do PNRN, com enfoque no Hipotiroidismo Congénito. O objetivo deste estudo foi identificar as variantes genéticas ligadas ao Hipotiroidismo Congénito Familiar (disormonogénese) em doentes identificados e referenciados pelos Centros de Tratamento, com o intuito de caracterizar molecularmente essa população a nível nacional. Este estudo genético foi realizado através do Sequenciação de Nova Geração (NGS) do painel de genes relacionados ao 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*. Em 2024, este estudo foi finalizado e o artigo deste estudo genético, encontra-se em preparação.

Nos últimos anos, além de incluir novas patologias ao rastreio, ajustaram-se os pontos de corte (cut-off) dos metabolitos analisados e implementou-se a técnica de LC-MS/MS para dosear marcadores de segundo nível (*2nd tier tests*) em amostras de sangue do rastreio neonatal (**Tabela 4**). Estes marcadores são cruciais para o diagnóstico diferencial de Tirosinemias, Acidúrias Metilmalónica e Propiónica, Défices na Síntese de Cobalamina, Homocistinúrias e Doenças do Ciclo da Ureia, com o objetivo de reduzir falsos positivos e, consequentemente, diminuir os pedidos de repetição de testes (*recall rate*).

Tabela 4 – Marcadores de segundo nível implementados no Rastreio Neonatal.

Doença Hereditária do Metabolismo	Marcador Primário	Marcador Secundário	Ano Implementação
Tirosinemia tipo 1	Tirosina	Succinilacetona	2006
Acidurias Propiónica / Metilmalónica	Propionilcarnitina (C3)	Ácido Metilmalónico Ácido 3-hidroxi-propiónico Propionilglicina	2017
Défices da síntese de Cobalaminas (Cbl C/D)	Propionilcarnitina (C3) Metionina	Ácido Metilmalónico Homocisteína total	2017
Homocistinúria Clássica	Metionina	Homocisteína total	2017
Acidúria Isovalérica	Isovaleril/ 2-metilbutirilcarnitina (C5)	Isovalerilcarnitina 2-metilbutirilcarnitina Pivaloilcarnitina	2017
Doenças do Ciclo da Ureia	Citrulina, Ácido Argínico sucínico e Arginina	Ácido Orótico	2021

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>Comision de Diagnóstico 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

Ao longo dos anos a Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética, mantém de forma permanente um dos seus objetivos, contribuir para a disseminação do conhecimento através do aumento da capacitação e da literacia no âmbito do Rastreio Neonatal, desenvolvendo ações de formação designadas “**Um dia com o Diagnóstico Precoce**”, com periodicidade bianual, tendo decorrido em 24 de abril e 16 de outubro. Além destas formações, foram realizadas visitas de estudo à Unidade bem como efetuadas palestras multiprofissionais.

De extrema importância permanece a divulgação junto dos pais dos recém-nascidos, sendo esta de forma contínua efetuada em Unidades Locais de Saúde onde se realiza a consulta de vigilância da gravidez e/ou as colheitas dos recém-nascidos (Cuidados de Saúde Primários, Cuidados Hospita-

lares Públicos e Privados), bem como no programa de preparação para o parto e parentalidade através da distribuição de panfletos informativos do Programa Nacional de Rastreio Neonatal.

Em 2019, este folheto foi atualizado para incluir informações sobre a Fibrose Quística (**Anexo 16**). Em 2022, com a colaboração da Associação Portuguesa de Neuromusculares, foi elaborado e distribuído um folheto informativo do Rastreio da Atrofia Muscular Espinal (**Anexo 17**). Em 2024, foi elaborado um folheto informativo do Rastreio Neonatal da Imunodeficiência Combinada Grave, com o apoio da Associação Portuguesa de Doentes com Imunodeficiência Primária (**Anexo 18**).

2.8. Colaboração com Associações de Doentes

O Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), enquanto coordenador do *National Mirror Group* (NMG) do *European Joint Programme on Rare Diseases* (EJP RD), assinalou o Dia Mundial das Doenças Raras, que se comemora a 29 de fevereiro, com uma conferência *online* subordinado ao tema “Doenças raras: Envolvimento dos Doentes na Construção da Mudança”. Organizado em conjunto pelo INSA, Direção-Geral da Saúde, União das Associações das Doenças Raras de Portugal – RD Portugal, *National Mirror Group* do *European Joint Programme for Rare Diseases*, Orphanet, Fundação para a Ciência e Tecnologia, e pela Associação de Investigação Clínica e Inovação Biomédica. A iniciativa visou sensibilizar o público para a temática das doenças raras, mas também dar visibilidade ao trabalho desenvolvido nesta área.



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 técnico-científica sempre que solicitada.

Por ocasião das comemorações dos 40 anos do Programa Nacional de Rastreio Neonatal, foi elaborado um protocolo de colaboração entre o INSA e a APOFEN. (**Anexo 19**).

Em 2020, um protocolo de colaboração entre o INSA e as duas Associações de Doentes da Fibrose Quística: ANFQ e APFQ foi também assinado (**Anexos 20 e 21**).

Em 2024, foi assinado um protocolo de cooperação entre o INSA e a Associação Portuguesa de Pais e Doentes com Hemoglobinopatias (**Anexo 22**).

São exemplo de Associações que tem colaborado com o Programa Nacional de Rastreio Neonatal:

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



Presidente da Direção – Dr.^a Elisabete Almeida

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.

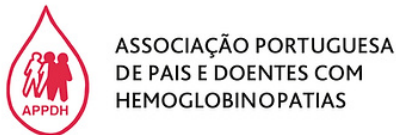
- **Associação Portuguesa de Fibrose Quística (APFQ)** www.apfq.pt



Presidente da Direção – Dr. Herculano Rocha

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).

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



Presidente da Direção – Dr. Manuel Pratas

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

- **Associação de Doenças Neuromusculares (APN)** www.apn.pt



Presidente da Direção – Eng. Joaquim Brites

A APN é uma IPSS e de Utilidade Pública desde 5 de fevereiro de 2000. Atualmente conta com mais de 1800 sócios dos diferentes horizontes ligados às doenças Neuromusculares – doentes, familiares, médicos e técnicos de saúde.

- **Grupo Português de Imunodeficiências Primárias (GPIP)** www.spimunologia.org



Presidente da Direção – Dr. José Gonçalo Marques

É uma associação científica e médica dedicada ao estudo, investigação e tratamento das imunodeficiências primárias em Portugal. O GPIP reúne profissionais de saúde, como médicos, investigadores e outros especialistas. O GPIP está integrado na Sociedade Portuguesa de Imunologia (SPI), que é a sociedade científica que reúne profissionais da área da imunologia em Portugal.

■ **Associação Portuguesa de Doentes com
Imunodeficiências Primárias (APDIP)**

www.apdip.pt



Presidente da Direção – Sr. Ricardo Pereira

É uma Instituição Particular de Solidariedade Social (IPSS). Atua no apoio a pessoas com imunodeficiências primárias, promovendo o bem-estar social, a saúde e a inclusão dos pacientes em diversas áreas, incluindo o acesso a cuidados médicos e apoio psicológico.





Centros de Referência

Centros Especializados para o Tratamento



3. Centros de Referência Nacionais/ Centros Especializados para o Tratamento

Os Centros de Referência Nacionais são reconhecidos pelo seu elevado padrão de competência na prestação de cuidados de saúde em situações clínicas complexas, que exigem recursos técnicos e tecnológicos altamente especializados, além de profundo conhecimento e experiência, devido à baixa prevalência dessas doenças. Os Centros

de Referência nacionais de Doenças Hereditárias do Metabolismo (CR DHM) e da Fibrose Quística (CR FQ) foram estabelecidos pelos Despachos n.º 3653/2016 e n.º 6669/2017, respetivamente. Também foram definidos Centros Especializados para tratar Hemoglobinopatias e Doenças Neuromusculares, devido à excelência e mérito nacional das suas consultas bem estruturadas. Identificam-se no quadro seguinte todos estes Centros que recebem os doentes detetados pelo PNRN:

Centros de Referência (CR) / Centros Especializados para o Tratamento (CT)

Unidade Local de Saúde de São João, E.P.E.

Coordenador do CR DHM - Dr^a. Esmeralda Rodrigues
Coordenador do CR FQ - Prof^a. Doutora Inês Azevedo
CT de Hemoglobinopatias - Dr^a. Fátima Ferreira
CT de Neuromusculares - Dr^a. Raquel Sousa
CT de Hipotiroidismo Congénito - Dr^a. Cíntia Correia

Unidade Local de Saúde Gaia Espinho, E.P.E.

CT de Hipotiroidismo Congénito - Dr^a. Rosa Arménia
CT DHM - Dr^a. Helena Santos

Unidade Local de Saúde de Santo António, E.P.E.

Coordenador do CR DHM - Prof^a. Doutora Esmeralda Martins
Coordenador do CR FQ - Dr^a. Telma Barbosa
CT Hipotiroidismo Congénito - Dr^a. Teresa Borges
CT de Hemoglobinopatias - Dr^a. Esmeralda Cleto
CT de Neuromusculares - Dr^a. Manuela Santos

Unidade Local de Saúde de Coimbra, E.P.E.

Coordenador do CR DHM - Prof^a. Doutora Luísa Diogo
Coordenador do CR FQ - Dr^a. Fernanda Gamboa (responsável do pólo pediátrico, Dr^a. Teresa Reis Silva)
CT Hipotiroidismo Congénito - Dr^a. Alice Mirante
CT de Hemoglobinopatias - Dr^a. Tabita Maia
CT de Neuromusculares - Dr^a. Joana Ribeiro

Unidade Local de Saúde de Santa Maria, E.P.E.

Coordenador do CR DHM - Dr^a. Ana Gaspar
Coordenador do CR FQ - Prof^a. Doutora Celeste Barreto
CT Hipotiroidismo Congénito - Dr^a. Lurdes Sampaio
CT de Hemoglobinopatias - Dr^a. Anabela Ferrão
CT de Neuromusculares - Dr^a. Teresa Moreno

Unidade Local de Saúde de São José, E.P.E.

Coordenador do CR DHM - Dr^a. Ana Cristina Ferreira
Coordenador do CR FQ - Dr^a. Susana Castanhinha
CT de Hemoglobinopatias - Dr^a. Paula Kjollerstrom
CT de Neuromusculares - Dr. José Pedro Vieira

Unidade Local de Saúde Almada Seixal, E.P.E.

CT de Hemoglobinopatias - Dr. João Franco

Unidade Local de Saúde Amadora-Sintra, E.P.E.

CT de Hemoglobinopatias - Dr^a. Teresa Faria

Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, E.P.E.

Coordenador do CR DHM - Dr^a. Ana Luísa Rodrigues

Hospital Central do Funchal, E.P.E.

Coordenador do CR DHM - Dr. Francisco Silva

Os casos positivos ou suspeitos são encaminhados, sempre que possível, para os Centros de Referência da sua área de residência, onde o diagnóstico é confirmado e o tratamento instituído por equipas multidisciplinares de profissionais de saúde. Já os Centros Especializados responsáveis pelo tratamento e pelo encaminhamento de rastreios positivos para Drepanocitose e Atrofia Muscular Espinal foram estabelecidos anteriormente ao início dos estudos-piloto.

3.1. Reunião anual com os Centros de Referência /Centros Especializados para o Tratamento

As reuniões anuais da Comissão Executiva do PNRN com os Centros de Referência/Centros Especializados para o Tratamento para discussão dos casos identificados no rastreio neonatal no ano 2024, realizaram-se nos dias 8 de fevereiro (Atrofia Muscular Espinal), 24 de fevereiro (Fibrose Quística), 26 de fevereiro (Hipotiroidismo Congénito) 2 de abril (Doenças Hereditárias do Metabolismo). Para os Centros de Tratamento da Drepanocitose os casos foram confirmados via comunicação eletrónica.

Durante o ano de 2024 foram rastreados **84.631** recém-nascidos e diagnosticados e confirmados **118 casos: 34 casos de Doenças Hereditárias do Metabolismo; 37 casos de Hipotiroidismo Congénito, 6 casos de Fibrose Quística, 36 casos de Drepanocitose e 5 casos de Atrofia Muscular Espinal**. Comparativamente ao ano anterior, foram rastreados menos 1133 recém-nascidos e no total diagnosticados menos 18 casos (136 *versus* 118).

I – Doenças Hereditárias do Metabolismo

Procedeu-se à análise dos resultados provenientes dos estudos bioquímicos e moleculares realizados no âmbito da confirmação diagnóstica de 47 casos encaminhados para o Centro de Referência para o Tratamento, dos quais 34 corresponderam a recém-nascidos com Doenças Hereditárias do Metabolismo. Foram igualmente revistos 10 casos atribuídos a etiologia materna, nomeadamente oito relacionados com défice de vitamina B12, 1 com défice múltiplo das Acil-CoA Desidrogenases dos Ácidos Gordos (MADD-like) e 1 caso de Deficiência primária em Carnitina (CUD), identificados com base em alterações bioquímicas detetadas no rastreio neonatal. Os Centros de Referência para o Tratamento complementaram a informação inicialmente disponibilizada, apresentando os dados clínicos e laboratoriais dos recém-nascidos, bem como a atualização do respetivo *follow-up* clínico. A confirmação genética foi efetuada em todos os casos através da realização de estudos moleculares.

II – Hipotiroidismo Congénito

Foram detetados 41 casos sugestivos de Hipotiroidismo Congénito. Dos quais, quatro casos foram considerados Hipotiroidismos transitórios, obtendo-se um total de casos confirmados de 37.

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

III – Fibrose Quística

Foram orientados para os Centros de Referência para o Tratamento, 17 recém-nascidos com alterações no rastreio da Fibrose Quística. Destes, foi confirmado o diagnóstico de Fibrose Quística em 6 casos.

IV – Drepanocitose

Foram orientados para os Centros especializados para o Tratamento, 36 recém-nascidos com alterações nos perfis de hemoglobina, tendo sido confirmados os 36 casos enviados.

V – Atrofia Muscular Espinal

O estudo-piloto sobre a Atrofia Muscular Espinal teve o seu início em 27 de outubro de 2022, a nível nacional, alcançando a marca de 100.000 recém-nascidos analisados em dezembro de 2023. Atendendo ao reduzido número de casos identificados neste estudo e após reunião com a comissão Técnica Nacional do PNRN decidiu-se continuar este estudo-piloto durante o ano 2024.

Ao longo deste ano, foram rastreados 4 casos num total de 5 casos, sendo encaminhados para Centros Especializados para tratamento. Foi ainda diagnosticado clinicamente mais um caso com uma duplicação no gene SMN1.





Resultados



4. Resultados

4.1. Rastreio neonatal

Na Unidade de Rastreio Neonatal foram estudados 84.631 recém-nascidos no âmbito do PNRN, com a distribuição temporal e regional descrita na **Tabela 6**.

Foram ainda efetuados estudos a bebés nascidos no estrangeiro, nomeadamente em países africanos, Angola e Moçambique, que foram contratualizados com Centros Médicos desses países, num total de 2430 recém-nascidos.

Em termos regionais, os distrito de Lisboa e do Porto concentram a maioria dos nascimentos. Em 2024, Lisboa registou 25.865 nascimentos, representando 30,56% do total nacional, enquanto o

Porto 14.923 nascimentos, correspondendo a 17,63% do total, contribuindo estas dois distritos com 48,19% do total de nascimentos, seguidos de Setúbal (6.903) e Braga (6.288). Por outro lado, Bragança (494), Portalegre (547) e Guarda (666) são os distritos com menor número de nascimentos (menos de 1000 por ano). Em média registaram-se 7.053 nascimentos por mês.

A taxa de natalidade nacional tem vindo a decrescer desde 2000, sendo 2021 o ano com o menor número de nascimentos, uma causalidade da pandemia COVID-19, contudo nos dois anos seguintes assistimos a um ligeiro aumento de novo na taxa de natalidade, tendência invertida em 2024, registando-se uma diminuição de nascimentos tendo sido contabilizados menos 1133 nascimentos, que no ano anterior.

Tabela 6 – Distribuição dos recém-nascidos estudados por distrito e por mês em 2024.

Distrito	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Total
Aveiro	356	266	277	329	352	290	326	341	352	400	343	333	3 965
Beja	86	71	79	74	85	87	80	97	81	114	84	82	1 020
Braga	614	496	451	495	564	463	559	497	555	555	557	482	6 288
Bragança	55	32	35	22	40	45	49	42	42	52	44	36	494
Castelo Branco	118	71	100	79	78	70	90	89	76	96	109	73	1 049
Coimbra	313	291	262	332	293	249	363	298	294	316	302	294	3 607
Évora	90	93	70	94	96	93	87	100	101	88	89	74	1 075
Faro	377	364	334	383	361	327	360	343	402	414	370	333	4 368
Guarda	56	57	52	54	68	56	71	66	48	49	42	47	666
Leiria	285	252	221	230	238	246	281	232	287	288	258	208	3 026
Lisboa	2 320	2 109	1 887	2 243	2 214	2 021	2 272	2 219	2 172	2 298	2 087	2 023	25 865
Portalegre	60	47	27	34	47	33	48	62	43	53	59	34	547
Porto	1 335	1 167	1 095	1 233	1 225	1 102	1 311	1 329	1 324	1 334	1 214	1 254	14 923
Madeira	161	132	131	135	147	135	163	160	132	180	148	128	1 752
Açores	165	145	126	152	136	159	171	150	143	199	148	112	1 806
Santarém	247	195	230	228	234	248	232	262	243	268	247	240	2 874
Setúbal	605	526	525	550	653	500	621	596	571	662	573	521	6 903
Viana do Castelo	157	114	111	114	123	96	129	115	111	149	110	99	1 428
Vila Real	82	80	86	70	64	92	88	81	81	72	66	64	926
Viseu	201	143	142	189	163	176	159	189	167	193	176	151	2 049
Total PT	7 683	6 651	6 241	7 040	7 181	6 488	7 460	7 268	7 225	7 780	7 026	6 588	84 631

Para além das amostras de rastreio dos recém-nascidos, foram recebidas mais 676 amostras, que dizem respeito às segundas amostras solicitadas pelos motivos apresentados na **Figura 3**.

As repetições adicionais foram necessárias devido a casos em que os valores obtidos no rastreio continham ligeiras alterações, tornando necessá-

ria uma segunda amostra para confirmar o resultado inicial do biomarcador da respetiva doença. Já as amostras convencionais (não conformes) incluem aquelas em que a quantidade de sangue foi insuficiente para a análise ou que sofreram alterações relacionados com o acondicionamento ou transporte até à sua receção na Unidade de Rastreio Neonatal.

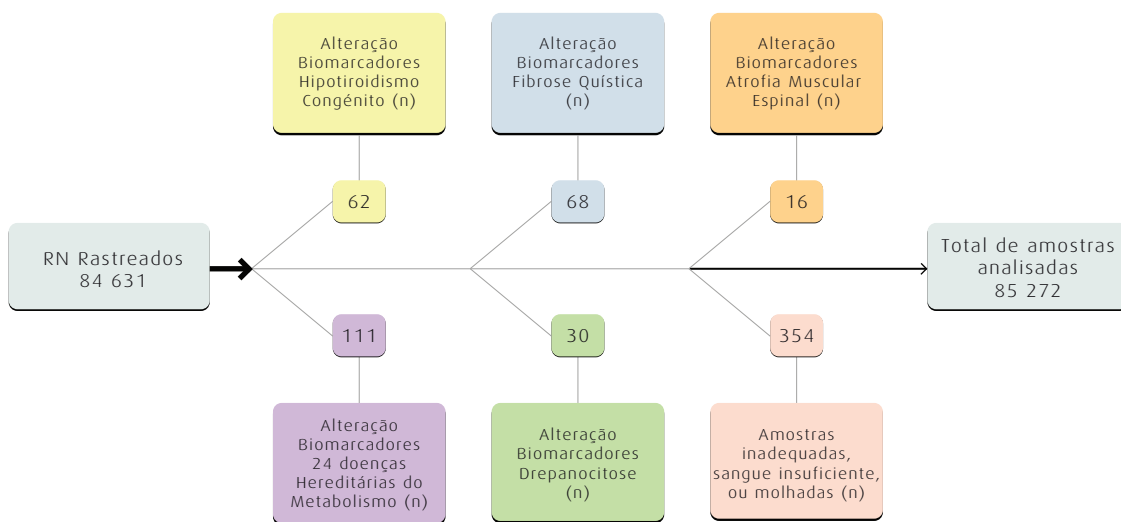


Figura 3 – Total de testes de rastreio e de repetições realizadas.

4.2. Doenças Hereditárias do Metabolismo

O método laboratorial, assim como os *cut-offs* dos biomarcadores e critérios bioquímicos (**Tabela 7**), para o rastreio das Doenças Hereditárias do Metabolismo rastreadas estão definidos e podem ser consultados no artigo publicado em 2024: *Gonçalves MM, Marcão A, Sousa C, Nogueira C, Fonseca H, Rocha H, Vilarinho L. “Portuguese Neonatal Screening Program: A Cohort Study of 18 Years Using MS/MS”. Int J Neonatal Screen. 2024 Mar 20;10(1):25. doi: 10.3390/ijns10010025.*

Este ano foram diagnosticados 34 recém-nascidos com Doenças Hereditárias do Metabolismo, conforme referido na **Tabela 8**. Nesta tabela é apresentada também a distribuição por distrito e o respetivo Centro de Referência. Para além destes casos, foi ainda identificado um recém-nascido, com um quadro de alterações hepáticas que se encontra em investigação/avaliação.

Tabela 7 – Cut-off e Ratios dos marcadores bioquímicos, utilizados nas Doenças Hereditárias do Metabolismo pesquisadas por espectrometria de massa.

	Doenças Rastreadas	Cutt-Offs e Ratios	2 TT
Aminoacidopatias	Fenilcetonúria (PKU) / Hiperfenilalaninemia (HPhe)	Phe (>150 µM) e Phe/Tyr (>1,5)	-
	Leucínose (MSUD)	XLeu (>270 µM) e Val (>285 µM) Val/Phe>4, Xleu/Phe>5	-
	Tirosinemia Tipo I (TYR 1)	Tyr (> 210 µM)	Succinilacetona
	Tirosinemia Tipo II (TYR 2)	Tyr (> 500 µM)	Succinilacetona
	Tirosinemia Tipo III (TYR 3)	Tyr (> 500 µM)	Succinilacetona
	Homocistinúria Clássica (Hcy)	Met (>45 µM)	Homocisteína
	Deficiência em metionina adenosinatransferase II/III (MAT II/III)	Met (>45 µM)	Homocisteína
Doenças do Ciclo da Ureia	Citrulinemia tipo I (Cit I)	Cit (>200 µM)	-
	Acidúria Argininosuccínica (AAS)	ASA (> 1 µM)	-
	Arginínemia (ARG)	Arg (>50 µM) and Arg/Orn (>1,0)	-
Acidúrias Orgânicas	3-Metilcrotonilglicínúria (3-MCC)/ Deficiência em Holocarboxilases sintetase (Def. HCS)	C5OH (>1,0 µM)	-
	Acidúria Isovalérica (IVA)	C5 (>1,0 µM)	C5 e Piv-C5
	Acidúria Propiónica (PA)	C3 (>5,25 µM) e C3/C2 (>0,2)	MMA, 3OHprop, PropGly
	Acidúria metilmalónica tipo mut -(MMA mut-/mut0)/ Défices do metabolismo das Cobalaminas	C3 (>5,25 µM) e C3/C2 (>0,2)	MMA, 3OHprop, PropGly
	Acidúria Glutárica Tipo I	C5DC (>0,2 µM)	-
	Acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica (3-HMG)	C5OH (>1,0 µM) e C6DC (>0,07 µM)	-
	Acidúria Malónica (MA)	C3DC (>0,35 µM)	-
Défices da β-oxidação Mitochondrial dos Ácidos Gordos	Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Média (MCAD)	C8 (>0,3 µM) e C8/C10 (>2,5)	-
	Deficiência da Desidrogenase de 3-Hidroxi-Acil-CoA de Cadeia Longa (LCHAD) / Deficiência Proteína Trifuncional (TFP)	C16OH (>0,10 µM), C18:1OH (>0,07 µM), C18OH (>0,06 µM) e C16OH/C16 (>0,04)	-
	Deficiência Múltipla das Acil-CoA Desidrogenases dos Ácidos Gordos (MADD)	Valores elevados de Acil carnitinas de C4 a C18	-
	Deficiência Primária em Carnitina (CUD)	C0 (<6,8 µM)	-
	Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Muito Longa (VLCAD)	C14:1 (>0,46 µM), C14:2 (>0,17 µM) e C14:1/C12:1 (>6,0)	-
	Deficiência da Carnitina-Palmitoil Transferase I (CPT I)	C0/(C16+C18) (>30)	-
	Deficiência da Carnitina-Palmitoil Transferase II (CPT II) /Deficiência da Carnitina-acilcarnitina translocase (CACT)	C0/(C16+C18) (<3,0)	-
Deficiência da Desidrogenase de 3-Hidroxi-Acil-CoA de Cadeia Curta (SCHAD)	C4OH (>0,95 µM)	-	

Phe - fenilalanina; Tyr - tirosina; Xleu - leucina/isoleucina/alo-isoleucina; Val - valina; CoA - coenzima A; Met - metionina; C0 - carnitina livre; C2 - acetilcarnitina; C3 - propionilcarnitina; C3DC - malonilcarnitina; C4 - butirilcarnitina; C4OH - 3-hidroxi-butilcarnitina; C5 - isovalericarnitina/2-metilbutirilcarnitina; C5OH - 3-hidroxiisovalericarnitina/2-metil-3-hidroxi-butilcarnitina; C8 - octanoilcarnitina; C10 - decanoilcarnitina; C5DC - glutarilcarnitina/3-hidroxi-decanoilcarnitina; C14:1 - tetradecenoilcarnitina; C16 - palmitoilcarnitina; C16OH - 3-hidroxi-palmitoilcarnitina; C18 - estearoilcarnitina; C18:1OH - 3-hidroxi-oleoilcarnitina; C18OH - 3-hidroxi-estearoilcarnitina; C6DC - adipoil/metilglutarilcarnitina; MMA - ácido metilmalónico; PropGly - propionilglicina; 2TT - Teste de segundo nível.

Tabela 8 – Doenças Hereditárias do Metabolismo identificados no rastreio neonatal em 2024.

N.º Doente	Patologia	Distrito	Centro de Tratamento	Início Tratamento	Data Nascimento	Sexo
34	Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Média (MCAD)	Évora	ULSSM	10d	18/12/2024	F
33	Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Média (MCAD)	Leiria	ULSC	13d	20/12/2024	F
32	Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Média (MCAD)	Setúbal	ULSSM	15d	18/12/2024	M
31	Fenilcetonúria (PKU)	Aveiro	ULSC	8d	03/12/2024	F
30	Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Média (MCAD)	Braga	ULSSJ	10d	03/12/2024	F
29	Deficiência primária em Carnitina (CUD)	Aveiro	ULSC	2x	28/11/2024	M
28	Homocistinúria Clássica (Hcy)	Faro	ULSSM	16d	20/11/2024	F
27	Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Média (MCAD)	Beja	ULSSM	4d	14/10/2024	F
26	Hiperfenilalaninemia	Lisboa	ULSSM	2x	08/10/2024	F
25	Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Média (MCAD)	Portalegre	ULSS José	10d	06/10/2024	M
24	Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Média (MCAD)	Faro	ULSSM	7d	04/10/2024	M
23	Deficiência em Metionina Adenosiltransferase II/III (MAT II/III)	Lisboa	ULSS José	14d	30/09/2024	M
22	Tirosinemia tipo II/III (Tyr II/III)	Bragança	ULSSA	2x	30/09/2024	F
21	Défi ce do Metabolismo das Cobalamina B	Braga	ULSS João	2x	26/09/2024	M
20	Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Média (MCAD)	Aveiro	ULSC	7d	26/09/2024	M
19	Leucínose (MSUD)	Beja	ULSSM	15d	17/09/2024	M
18	Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Média (MCAD)	Setúbal	ULSM	15d	01/08/2024	F
17	Fenilcetonúria (PKU)	Leiria	ULSM	16d	16/07/2024	M
16	Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Média (MCAD)	Porto	ULSSA	8d	25/06/2024	M
15	Fenilcetonúria (PKU)	Portalegre	ULSS José	7d	19/06/2024	M
14	Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Média (MCAD)	Santarém	ULSC	10d	16/06/2024	F
13	Fenilcetonúria (PKU)	Porto	ULSS João	8d	03/06/2024	M
12	Acidúria Propiónica (PA)	Porto	ULSSA	8d	30/05/2024	M
11	Homocistinúria Clássica (Hcy)	Lisboa	ULSSM	2x	10/05/2024	M
10	Acidúria Glutárica tipo I	Viseu	ULSC	9d	04/05/2024	F
9	Acidúria Isovalérica (IVA)	Lisboa	ULSS José	14d	27/03/2024	F
8	Fenilcetonúria (PKU)	Braga	ULSSA	2x	25/03/2024	M
7	Leucínose (MSUD)	Beja	ULSSM	8d	25/03/2024	M
6	Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Média (MCAD)	Viseu	ULSC	11d	23/03/2024	M
5	Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Média (MCAD)	Lisboa	ULSS José	12d	05/03/2024	F
4	Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Média (MCAD)	Beja	ULSSM	7d	05/03/2024	F
3	Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Média (MCAD)	Setúbal	ULSSM	9d	23/02/2024	F
2	Deficiência primária em Carnitina (CUD)	Porto	ULSS João	11d	05/02/2024	F
1	Deficiência em Metionina Adenosiltransferase II/III (MAT II/III)	Vila Real	ULSS João	2x	03/01/2024	F

ULSSA: Unidade Local de Saúde de Santo António; ULSC: Unidade Local de Saúde de Coimbra; ULSS João:; Unidade Local de Saúde de São João; ULSS José: Unidade Local de Saúde de São José; ULSSM: Unidade Local de Saúde de Santa Maria;

Este ano a prevalência ao nascimento encontrada para as 34 Doenças Hereditárias do Metabolismo rastreadas, foi de **1:2.489**.

A comunicação de resultados positivos aos Centros de Referência foi efetuada em média aos 10,4 dias de vida dos recém-nascidos e o início de tratamento foi efetutado no dia da referência ou eventualmente no dia seguinte.

O déficit de MCAD, uma condição relacionada com a β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos, foi detetado em 15 dos 34 casos positivos (44,1%), permanecendo como a doença mais prevalente entre as patologias hereditárias do metabolismo (DHM) rastreadas.

A hiperfenilalaninemia (HPhe) moderada referida na **Tabela 8** (caso n.º 26) ao rastreio e posteriormente na amostra de confirmação revelou 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 consequente 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 e iniciam tratamento dietético com restrição em fenilalanina.

Foram detetados três casos falsos positivos, os quais após avaliação em centro de tratamento não confirmam a suspeita de diagnóstico (2 casos suspeitos de Deficiência Múltipla das Acil-CoA Desidrogenase dos Ácidos Gordos (MADD-Like), e 1 caso suspeito de Deficiência da Desidrogena-

se dos Ácidos Gordos de Cadeia Média (MCAD)). Foi ainda observado que 29,4% dos casos detetados de Doenças Hereditárias do Metabolismo no ano 2024, são provenientes dos fluxos migratórios.

Este ano não houve registo de óbitos nas crianças detetadas com Doenças Hereditárias do Metabolismo ao rastreio.

Falsos positivos de causa materna

Este ano foram identificados 10 casos falsos positivos de rastreio neonatal devido a alterações metabólicas secundárias no recém-nascido, de causa materna. Trataram-se de 8 casos devido a défices de Vitamina B12, 1 caso de Deficiência Primária em Carnitina e 1 caso de Deficiência Múltipla das Acil-CoA Desidrogenase dos Ácidos Gordos (MADD-like).

4.3. Hipotiroidismo Congénito

O rastreio de Hipotiroidismo Congénito é executado utilizando a TSH como marcador primário. A estratégia utilizada não permite o rastreio do Hipotiroidismo Central, pois para isso teríamos que usar também a T4 total como marcador primário. Na **Figura 4** encontra-se representado o algoritmo atualmente utilizado no rastreio neonatal do Hipotiroidismo Congénito.

Este ano foram orientados para Centro de Tratamento 40 casos, tendo sido confirmados 37 casos de Hipotiroidismo Congénito, uma vez que 3 casos eram Hipotiroidismo Transitório. Na **Tabela 9** apresenta-se a distribuição por distrito, Centro de Tratamento, assim como os valores de TSH e T4 total na amostra de rastreio.

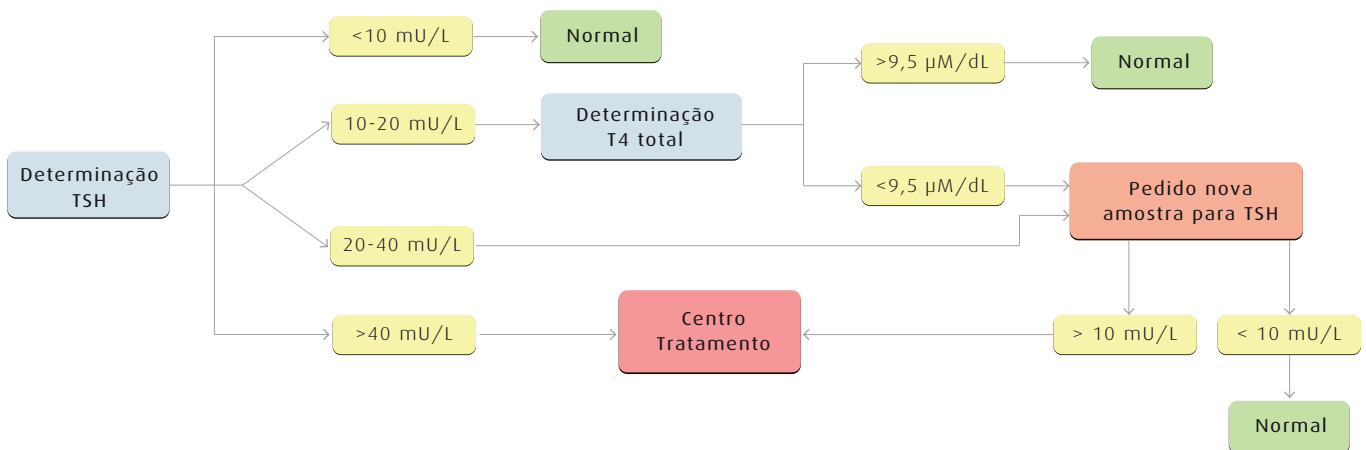


Figura 4 – Algoritmo utilizado no rastreio neonatal do Hipotiroidismo Congénito.

Tabela 9 – Casos de Hipotiroidismo Congénito rastreados em 2024.

N.º Doente	Distrito	Centro de Tratamento	Início Tratamento	TSH (mU/L) (Marcador primário)	T4 (µg/dL) (Marcador Secundário)	Data Nascimento	Sexo
37	Coimbra	ULSC	3d	109,4	2,1	30/11/2024	M
36	Funchal	ULSSA	3x	2,5/31,5/214,2	1,2/4,8/1,3	29/11/2024	M
35	Santarém	ULSSM	2x	25,6/15,0	8,5/6,3	21/11/2024	M
34	Viseu	ULSC	2x	22,1/92,6	6,6/3,8	12/11/2024	M
33	Viseu	ULSC	2x	10,0/10,0	8,0/8,0	17/10/2024	F
32	Setúbal	ULSSM	2x	10,0/8,2	9,0/7,1	15/10/2024	M
31	Setúbal	ULSSM	9d	40,0	9,1	09/10/2024	M
30	Coimbra	ULSC	11d	94,2	11,0	03/10/2024	M
29	Porto	ULSS João	2x	2,3/11,5	9,7/5,7	15/08/2024	F
28	Braga	ULSS João	2x	28,9/14,0	11,8/6,8	10/08/2024	M
27	Faro	ULSSM	5d	82,0	3,9	09/08/2024	F
26	Braga	ULSS João	2x	28,6/152,7	9,4/1,8	05/08/2024	M
25	Porto	ULSC	2x	11,2/23,9	6,1/5,0	03/08/2024	M
24	Porto	ULSSA	3x	1,4/12,8/199,0/8,2	5,4/0,9/14,8	02/08/2024	M
23	Santarém	ULSSM	8d	61,6	8,0	30/07/2024	F
22	Lisboa	ULSSM	2x	19,5/98,6	10,2/4,1	29/07/2024	F
21	Porto	ULSSA	7d	125,4	2,8	10/07/2024	F
20	Braga	ULSS João	8d	285,5	3,2	08/07/2024	M
19	Santarém	ULSSM	10d	65,4	17,9	21/06/2024	M
18	Viseu	ULSC	2x	20,7/59,6	7,6/4,2	10/06/2024	F
17	Coimbra	ULSC	4x	6,0/7,4/6,0/29,8	2,8/0,2/5,7/2,3	29/05/2024	M
16	Lisboa	ULSSM	7d	86,3	7,8	15/05/2024	M
15	Lisboa	ULSSM	10d	441,8	2,1	19/04/2024	F
14	Lisboa	ULSSM	11d	96,5	4,1	12/04/2024	F
13	Aveiro	ULSC	2x	18,3/21,7	9,8/7,8	09/04/2024	M
12	Beja	ULSSM	11d	160,3	2,4	01/04/2024	F
11	Santarém	ULSSM	8d	181,7	4,0	28/03/2024	F
10	Setúbal	ULSSM	2x	25,5/97,0	7,5/2,9	28/03/2024	M
9	Lisboa	ULSSM	8d	145,4	8,1	26/03/2024	M
8	Lisboa	ULSSM	3x	25,3/6,8/5,7	13,3/8,0/8,9	19/03/2024	M
7	Lisboa	ULSSM	3x	20,5/10,7/7,4	17,2/9,4/9,1	28/02/2024	F
6	Lisboa	ULSSM	14d	182,9	2,4	20/02/2024	F
5	Lisboa	ULSS José	2x	75,8/155,2	4,0/3,2	13/02/2024	F
4	Leiria	ULSC	8d	185,2	2,7	25/01/2024	M
3	Braga	ULSS João	3x	2,2/2,8/43,9	5,1/4,0/3,0	29/12/2023	M
2	Viseu	ULSC	2x	28,8/69,8	8,7/6,8	29/12/2023	F
1	Porto	ULSS João	3x	10,1/9,3/9,1	7,0/6,8/7,1	14/11/2023	M

2x – doentes que iniciaram terapêutica só após uma 2ª colheita; 3x grande prematuro - doentes que iniciaram terapêutica só após uma 3ª colheita (protocolo dos grandes prematuros). ULSSA: Unidade Local de Saúde de Santo António; ULSC: Unidade Local de Saúde de Coimbra; ULSS João: Unidade Local de Saúde de São João; ULSS José: Unidade Local de Saúde de São José; ULSSM: Unidade Local de Saúde de Santa Maria.

Vinte e um 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.

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 8,6 dias de vida do bebé.

Todos os casos referidos na **Tabela 9** estão em tratamento. Este ano, a prevalência ao nascimento encontrada para esta patologia foi de 1:2.287.

Nos recém-nascidos pré-termo (idade gestacional <32S e ou peso <1500 gr. É utilizado o seguinte protocolo para o rastreio neonatal do Hipotiroidismo Congénito:

Para todos os recém nascidos pré-termo referidos:
1ª amostra, entre 3º e 6º dia de vida;
2ª amostra, duas semanas após nascimento (entre o 14º dia e o 15º dia)
3ª amostra, à quarta semana (entre o 28º e 30º dia)
No caso de recém-nascidos ≥ 27 e ≤ 32 semanas idade gestacional:
4ª amostra, às 36S idade gestacional ou no momento da alta (o que ocorrer primeiro)
No caso de recém-nascidos < 27 e ≤ 32 semanas idade gestacional:
4ª amostra, às 32S idade gestacional
5ª amostra, às 36S idade gestacional ou no momento da alta (o que ocorrer primeiro)

Em cerca de 10% dos casos o Hipotiroidismo Congénito está associado a malformações, mas este ano não foram reportados recém-nascidos com síndromes malformativos.

Um recém-nascido encontrava-se internado à data de referência para avaliação por Centro de Tratamento, um outro recém-nascido possui familiar afetado com Hipotiroidismo Congénito.

As formas de Hipotiroidismo Congénito de causa genética representam 10-15% do Hipotiroidismo congénito permanente.

Na altura da comunicação do resultado, a grande maioria dos recém-nascidos permanecia assintomático.

4.4. Fibrose Quística

No final de 2018, a Fibrose Quística foi oficialmente incluída no Programa Nacional de Rastreio Neonatal, após o estudo-piloto realizado (2013-2018) e publicado por: Marcão A, Barreto C, Pereira L, Vaz LG, Cavaco J, Casimiro A, Félix M, Silva TR, Barbosa T, Freitas C, Nunes S, Felício V, Lopes L, Amaral M, Vilarinho L. **Cystic Fibrosis Newborn Screening in Portugal: PAP Value in Populations with Stringent Rules for Genetic Studies**. Int J Neonatal Screen. 2018 Jun 29;4(3):22. doi: 10.3390/ijns4030022

No início de 2024 foi novamente ajustado o algoritmo nacional para o rastreio da Fibrose Quística (**Figura 5**), com o objetivo de redução de casos falsos positivos, e consequente diminuição da ansiedade dos pais, assim como redução dos custos.

É efetuada a determinação da tripsina imuno-reativa (IRT) numa primeira análise. Nas amostras em que este parâmetro é superior a 65 ng/mL, a determinação da PAP (proteína associada à pancreatite) é utilizado como biomarcador secundário. Caso a PAP apresente valores >1,8 ng/mL, efetua-se a análise genética do CFTR gene (kit Devyser CFTR68), para pesquisa de 68 mutações.

Se não apresentar nenhuma dessas mutações é solicitada uma nova amostra, e efetuada nova determinação da tripsina imuno-reativa, (nas amostras em que o valor de IRT > 150 ng/mL). Se nessa segunda amostra o IRT, > 50 ng/mL, o recém-nascido é enviado para Centro de Referência para o Tratamento.

No caso em que apresenta 1 mutação, é solicitada uma nova amostra, se a IRT apresente valores > 35 ng/mL, o recém-nascido é enviado para Centro de Referência para o Tratamento, por último nos casos em que apresente 2 mutações o recém-nascido é enviado para Centro de Referência para o Tratamento para avaliação.

Todos os casos enviados para os Centros de Referência para o Tratamento, após uma avaliação clínica, estes recém-nascidos efetuaram uma prova de suor, para confirmação do diagnóstico de Fibrose Quística.

Foram orientados para os Centros de Referência para o Tratamento de Fibrose Quística 17 recém-nascidos com alterações no rastreio, dos quais foram confirmados 6 casos. Assim, este ano foram diagnosticados 6 casos de Fibrose Quística, sendo a prevalência ao nascimento encontrada para esta patologia de **1:14.105**.

O risco de rastreios falsos negativos existe, pelo que, sempre que haja suspeita clínica de Fibrose Quística, deve-se prosseguir com investigação diagnóstica, uma vez que nos casos de Fibrose Quística com *ileus* meconial o IRT pode apresentar valores inferiores ao *cut-off* utilizado (< 65 ng/mL).

A homozigotia para a variante genética p.F508del, encontra-se presente em três casos (50%), sendo que cinco dos seis recém-nascidos positivos apresentavam esta variante em, pelo menos, um alelo. Um outro recém-nascido apresentava heterozigotia para as mutações p.L206W e p.R334W (Tabela 10).

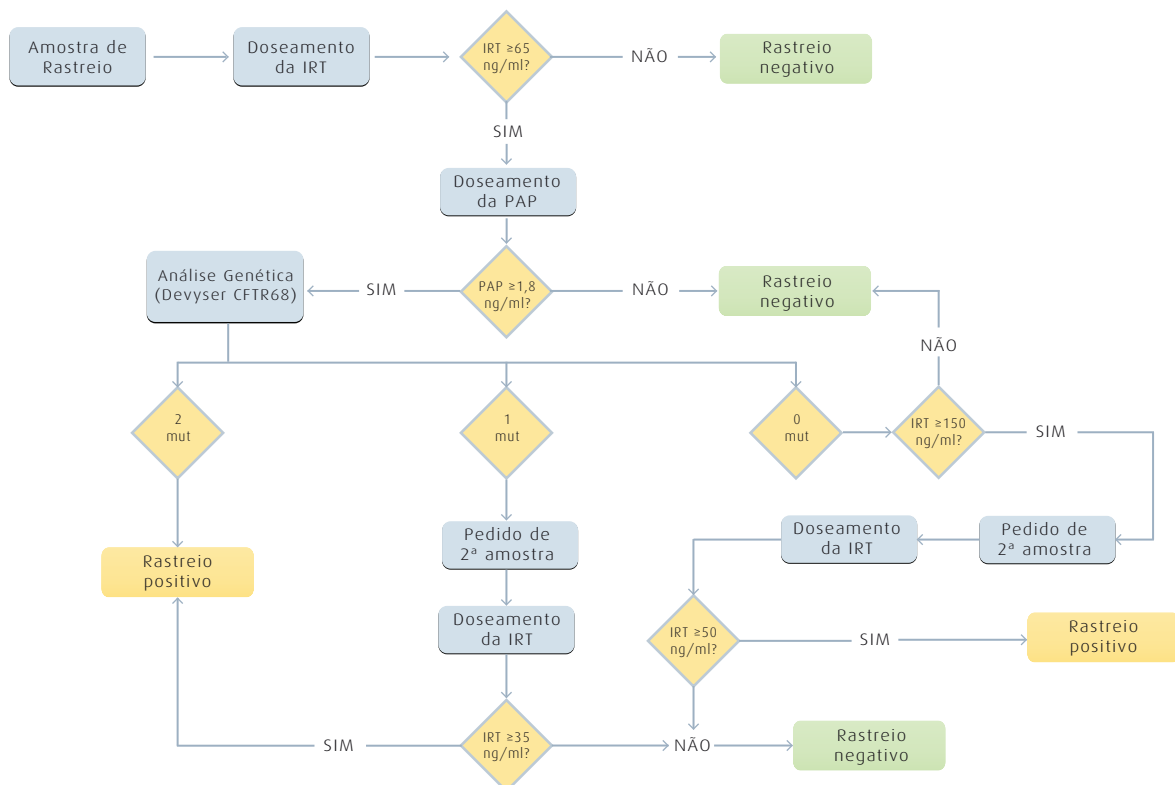


Figura 5 – Algoritmo utilizado no rastreio neonatal da Fibrose Quística em Portugal.

Tabela 10 – Casos de Fibrose Quística enviados para Centro de Referência em 2024.

Nº	Distrito	Centro Referência	Data de nascimento	Rastreio IRT (ng/mL)	Rastreio PAP (ng/ml)	Repetição IRT (ng/mL)	Análise genética
6	Lisboa	ULSS José	23/08/2024	239	>8,8	—	p.F508del/p.G542*
5	Porto	ULSS João	11/08/2024	197	3,3	—	p.F508del/p.F508del
4	Lisboa	ULSSM	14/06/2024	109	2	79	p.L206W/p.R334W
3	Lisboa	ULSS José	12/03/2024	101	>8,8	—	p.F508del/p.F508del
2	Funchal	HCF	08/02/2024	136	4,3	—	p.F508del/p.F508del
1	Porto	ULSSA	17/01/2024	92	7,2	—	p.F508del/p.R334W

IRT-Tripsina imunorreativa; PAP-Proteína associada à pancreatite; ULSS José: Unidade Local de Saúde de São José; ULSS João: Unidade Local de Saúde de São João; ULSSM: Unidade Local de Saúde de Santa Maria; ULSSA: Unidade Local de Saúde de Santo António; HCF: Hospital Central do Funchal.

4.5. Drepanocitose

No decurso de 2023, o rastreio da Drepanocitose foi oficialmente incluído no Programa Nacional de Rastreio Neonatal, após o estudo-piloto finalizado posteriormente e publicado por: Rodrigues D, Marção A, Lopes L, Vilarinho L. **Rastreio neonatal de drepanocitose em Portugal: resultados do estudo-piloto em 100.000 RN.** Boletim Epidemiológico Observações. 2024;13(supl16):26-31;

O Programa Nacional de Rastreio Neonatal deu início ao estudo-piloto do rastreio neonatal da drepanocitose (anemia de células-falciformes) em maio de 2021. Numa primeira fase rastrearam-se apenas os recém-nascidos nos distritos de Lisboa e Setúbal, onde se previa que a prevalência ao nascimento da doença fosse mais acentuada, tendo em conta as características sociodemográficas desses distritos, nomeadamente pela elevada percentagem de famílias oriundas de zonas de risco. Em fevereiro de 2022 estavam reunidas todas as condições para que o estudo-piloto do rastreio neonatal da drepanocitose fosse alargado a todos os recém-nascidos em Portugal.

Até dezembro de 2022 rastrearam-se 100.000 RN e os principais objetivos deste estudo-piloto foram:

- determinar a prevalência ao nascimento da drepanocitose em Portugal;
- avaliar a estratégia para integrar o rastreio neonatal da drepanocitose no painel de doenças sistematicamente rastreadas do PNRN, com a metodologia adequada, testada e adaptada à realidade portuguesa.

Os resultados do estudo-piloto do rastreio neonatal da drepanocitose traduzem-se numa prevalência ao nascimento da drepanocitose em Portugal de 1:2.299 recém-nascidos, para a qual contribuem significativamente os distritos de Lisboa e Setúbal, onde obtivemos uma prevalência ao nascimento de 1:978 recém-nascidos.

Com estes resultados podemos concluir que a drepanocitose está cada vez mais disseminada em Portugal, tal como a nível europeu. Esta doença já é considerada um problema de saúde pública e fica assim comprovada a importância da integração do rastreio neonatal da drepanocitose no painel de doenças rastreadas no âmbito do Programa Nacional do Rastreio Neonatal, para que seja possível adotar medidas preventivas o mais precocemente possível.

Tabela 11 – Casos de Drepanocitose enviados para Centro de Tratamento em 2024.

Nº Doente	Distrito	Centro de tratamento	Sexo	Data nascimento	% Hb F VR: 79,4-97,9	% Hb S VR: Não detetável	%Hb F desnaturada	% Hb C VR: Não detetável
36	Lisboa	ULSA Sintra	M	28/11/2024	88,4	11,6	-	-
35	Lisboa	ULSSM	F	21/11/2024	85,1	12,6	2,3	-
34	Lisboa	ULSS José	M	14/11/2024	81,5	7,4	2,8	8,3
33	Lisboa	ULSSM	M	05/11/2024	84,7	10,9	4,4	-
32	Lisboa	ULSSM	M	31/10/2024	85,0	11,0	4,0	-
31	Lisboa	ULSA Sintra	M	30/10/2024	86,1	12,7	1,2	-
30	Lisboa	ULSA Sintra	M	31/10/2024	81,4	17,2	1,4	-
29	Setúbal	ULSA Seixal	M	17/10/2024	86,1	5,5	1,2	7,2
28	Lisboa	ULSA Sintra	F	14/10/2024	86,7	11,1	2,2	-
27	Lisboa	ULSS José	M	23/09/2024	88,4	10,1	1,5	-
26	Setúbal	ULSA Seixal	M	22/09/2024	88,0	11,0	1,0	-
25	Lisboa	ULSS José	F	13/09/2024	78,3	9,7	1,5	10,5
24	Setúbal	ULSA Seixal	F	27/08/2024	85,8	12,0	2,2	-
23	Porto	ULSC	M	22/08/2024	90,4	7,3	2,3	-
22	Setúbal	ULSA Seixal	M	24/07/2024	74,6	11,7	1,9	11,8
21	Aveiro	ULSC	M	20/06/2024	87,2	10,9	1,9	-
20	Lisboa	ULSA Sintra	M	12/06/2024	79,8	19,1	1,1	-
19	Lisboa	ULSA Sintra	F	04/06/2024	80,9	15,4	3,7	-
18	Setúbal	ULSA Seixal	F	30/05/2024	84,8	12,8	2,4	-
17	Lisboa	ULSSM	M	28/05/2024	82,6	14,4	3,0	-
16	Setúbal	ULSA Seixal	M	18/05/2024	87,3	11,4	1,3	-
15	Santarém	ULSS José	M	14/05/2024	78,9	19,2	1,9	-
14	Lisboa	ULSA Sintra	F	05/05/2024	97,8	2,2	-	-
13	Setúbal	ULSA Seixal	F	30/04/2024	85,8	12,7	1,5	-
12	Setúbal	ULSA Seixal	F	30/03/2024	88,8	11,2	-	-
11	Setúbal	ULSA Seixal	M	14/03/2024	88,0	9,8	2,2	-
10	Lisboa	ULSA Sintra	F	09/03/2024	84,2	14,3	1,5	-
9	Coimbra	ULSC	F	01/03/2024	81,6	16,7	1,7	-
8	Lisboa	ULSA Sintra	F	28/02/2024	87,6	11,2	1,2	-
7	Lisboa	ULSA Sintra	F	22/02/2024	88,1	11,9	-	-
6	Lisboa	ULSA Sintra	M	08/02/2024	84,6	12,5	2,9	-
5	Setúbal	ULSA Seixal	F	24/01/2024	93,0	4,3	2,7	-
4	Leiria	ULSS José	M	20/12/2023	85,9	11,8	2,3	-
3	Setúbal	ULSA Seixal	F	21/12/2023	88,6	8,0	3,4	-
2	Porto	ULSS João	M	23/12/2023	82,2	16,7	1,1	-
1	Lisboa	ULSS José	F	12/12/2023	88,1	9,1	2,8	-

ULSA Sintra: Unidade Local de Saúde Amadora-Sintra; ULSA Seixal: Unidade Local de Saúde Almada-Seixal; ULSC: Unidade Local de Saúde de Coimbra; ULSS João: Unidade Local de Saúde de São João; ULSS José: Unidade Local de Saúde de São José; ULSSM: Unidade Local de Saúde de Santa Maria.

Neste ano, foram identificados 36 casos de drepanocitose (32 FS e 4 FSC), conforme referido na **Tabela 11**. O critério bioquímico utilizado para encaminhar os recém-nascidos a um Centro Especializado para Tratamento envolvia a identificação de hemoglobina S na amostra de rastreio. No entanto, além dos casos confirmados, foram encaminhados 9 recém-nascidos com suspeita de outras hemoglobinopatias (4 com hemoglobina E, 3 com hemoglobina C, 1 com hemoglobina D e 1 com β -Talassemia) para investigação. A maior parte dos casos diagnosticados são oriundos das regiões de Lisboa e Setúbal, representando 30 casos, ou seja, 83,33% do total. Todos os casos foram confirmados.

Com uma prevalência ao nascimento para esta patologia de **1:2.351**.

4.6. Atrofia Muscular Espinal: estudo-piloto

A 27 de outubro de 2022 foi iniciado, a nível nacional, o estudo-piloto para o rastreio neonatal da Atrofia Muscular Espinal. Em dezembro de 2023 foram atingidos 100.000 recém-nascidos estudados, com uma prevalência ao nascimento de 1:14.286. Atendendo ao número de casos detetados ser reduzido e após reunião com os Neuropediatras dos Centro Especializados para o Tratamento, foi decidido dar continuidade a este rastreio durante o ano de 2024, como estudo-piloto.

Com o apoio da Associação Portuguesa de Neuromusculares (APN), foi elaborado um folheto informativo para os pais (**Figura 6**), que é entregue nas consultas de vigilância da gravidez e antes da recolha do rastreio neonatal.

Este estudo tem como objetivos:

- avaliar a exequibilidade técnica e organizacional do rastreio da Atrofia Muscular Espinal em Portugal;
- determinar o seu impacto em termos de saúde pública;
- avaliar a viabilidade da integração deste teste no Programa Nacional de Rastreio Neonatal.

A amostra a utilizar é a colhida normalmente para efeitos do rastreio neonatal - sangue em cartão de Guthrie - após anuência dos pais ou tutores para o efeito. O tipo de análise utilizado é diferente dos rastreio anteriormente implementados e pressupõe a utilização de um *kit* comercial validado e verificado para a deteção da deleção do exão 7 do gene SMN1 por PCR em tempo real. O método de análise implementado não permitirá distinguir analiticamente os heterozigóticos, impossibilitando a deteção de portadores. O teste de rastreio neonatal da Atrofia Muscular Espinal, deteta os doentes com deleção do exão 7 no gene SMN1 em homozigotia (aproximadamente 95%, dos casos de atrofia muscular espinal).

Após a deteção de um caso positivo, o recém-nascido será referenciado a um Centro de Tratamento Especializado, para confirmação do diagnóstico clínico e determinação do número de cópias do gene SMN2 (protocolo com a Prof. Dr^a. Rosário Santos – Centro Hospitalar e Universitário do Porto).

No final deste ano foi proposta a integração desta patologia no painel das doenças rastreadas do Programa Nacional de Rastreio Neonatal.

Durante o ano de 2024 (Tabela 12), foram diagnosticados quatro recém-nascidos com Atrofia Muscular Espinal, com média de 8,5 dias de idade à referenciação para Centro de Tratamento. Dois recém-nascidos (50%) apresentavam duas cópias do gene SMN2, um recém-nascido apresentava três cópias e um recém-nascido quatro cópias. Com uma prevalência ao nascimento de 1:16.926.

Foi ainda em 2024 identificado um doente, que apresenta uma variante patogénica descrita

c.770_780dup, cuja duplicação é verificada no exão 6 do gene SMN1, encontrando-se este, nos 5% de probabilidade de casos fora do âmbito do kit utilizado (Revvity®) no rastreio da Atrofia Muscular Espinal. Este doente apresenta 1 cópia do gene SMN2.

Desde o início do estudo-piloto em 2022 foram rastreados 186.234 recém-nascidos, tendo sido diagnosticados 12 recém-nascidos com Atrofia Muscular Espinal.

Tabela 12 – Casos de Atrofia Muscular Espinal (estudo-piloto), enviados para Centro de Tratamento em 2024.

N.º	Distrito	Centro Referência	Sexo	Data nascimento	Idade RN à colheita	Idade do RN à Receção (INSA)	Idade à referenciação para CT	Nº Cópias gene SMN2
4	Viseu	ULSC	F	20/09/2024	6D	8D	8D	4
3	Aveiro	ULSC	F	14/08/2024	5D	7D	9D	2
2	Faro	ULSSM	F	09/05/2024	3D	6D	9D	2
1	Setúbal	ULSSJ	M	20/02/2024	2D	8D	8D	3

ULSC – Unidade Local de Saúde de Coimbra; ULSSM – Unidade Local de Saúde de Santa Maria; ULSSJ – Unidade Local de Saúde de São José.



Figura 6 – Folheto informativo do Rastreio da Atrofia Muscular Espinal.

4.7. Apreciação global

O número de casos confirmados em 2024, assim como os respetivos Centros de Referência/Centros Especializados para o Tratamento para o qual foram enviados, estão referidos na **Tabela 13** e a respetiva prevalência ao nascimento na **Tabela 14**.

Tabela 13 – Distribuição global dos casos rastreados em 2024 por local de tratamento.

Doenças Rastreadas	N.º de casos	Centro de Tratamento				
		Lisboa	Porto	Coimbra	Açores	Madeira
Hipotiroidismo Congénito	37	19	9	8	0	1
Doenças Hereditárias do Metabolismo	34	18	9	7	0	0
Fibrose Quística	6	3	2	0	0	1
Drepanocitose	36	33	2	1	0	0
Atrofia Muscular Espinal	5	2	0	2	0	0
Total	118	75	22	18	0	2

Tabela 14 – Prevalência ao nascimento em 2024 das doenças rastreadas.

Recém-nascidos estudados	Doença	N.º de casos	Prevalência ao nascimento
84 631	Hipotiroidismo Congénito	37	1:2.287
84 631	Doenças Hereditárias do Metabolismo	34	1:2.489
84 631	Fibrose Quística	6	1:14.105
84 631	Drepanocitose	36	1:2.351
84 631	Atrofia Muscular Espinal	4+1*	1:16.926

* Foi identificado mais um caso (diagnóstico clínico) com um genótipo diferente da deleção do exão 7 em homocigotia.

A idade do recém-nascido no início de tratamento está diretamente vinculada à idade no momento da colheita da amostra de sangue e à eficácia do rastreio, o que a torna um indicador essencial em programas de rastreio neonatal (**Figura 7**).

para permitir um diagnóstico o mais precoce possível. Porém, essa recomendação nem sempre é viável, pois depende de fatores como a idade gestacional do bebé, o tipo de parto, o estado de saúde de ambos, entre outros.

Considerando que a colheita deve ser realizada entre o 3º e o 6º dia de vida, verifica-se que, na maioria dos casos, a idade dos recém-nascidos na colheita seguiu as recomendações, com 86,88% das amostras a serem colhidas nesse intervalo. Também foi observado um pequeno incremento no número de colheitas após o 8º dia em comparação ao ano anterior, como é possível notar. A colheita idealmente deverá ser efetuada no 3º dia de vida

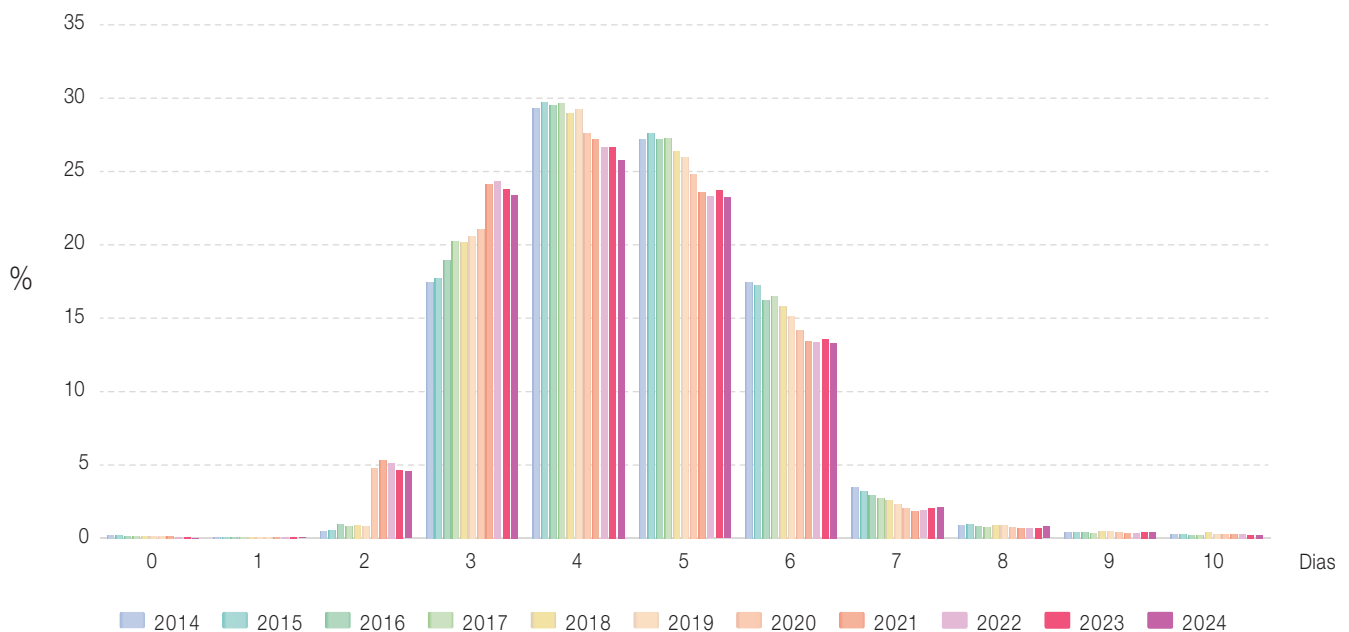


Figura 7 – Idade do recém-nascido na altura da colheita (2014-2024).

Na **Figura 8** está representado o número de dias decorridos entre a colheita e a receção das fichas no secretariado da Unidade de Rastreio. Os últimos anos apresentam um aumento do número de amostras rececionadas até ao 3º dia, mas ainda é significativo o número de amostras que demoram mais de 3 dias (após colheita) a serem rececionadas no INSA. Este intervalo é visto com grande preocupação uma vez que depende dos mais variados fatores, como a falta de envio diário das amostras pelos locais de colheita e o facto de alguns centros de colheitas não garantirem o envio e deixando ao cuidado do pais.

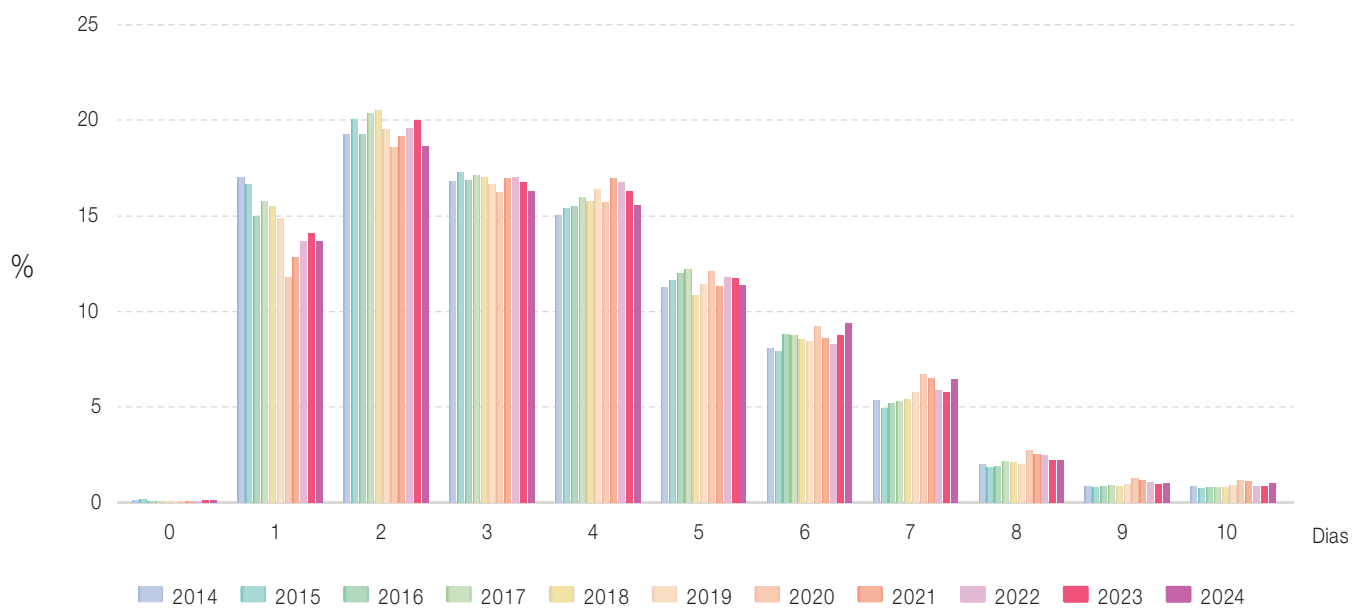


Figura 8 – Número de dias decorridos desde a colheita até à receção no secretariado do Laboratório (2014-2024).

Até 2004, a idade recomendada para a colheita de sangue era entre o 4º e o 7º dia de vida. Com a expansão do rastreio para incluir outras doenças hereditárias do metabolismo, a recomendação passou a ser entre o 3º e o 6º dia. Essa mudança contribuiu para a redução da idade média do recém-nascido no momento da comunicação dos resultados aos Centros de Tratamento. Esse indicador tem-se mantido estável, sendo que, neste ano, a média registada foi de 9,5 dias (**Figura 9**).

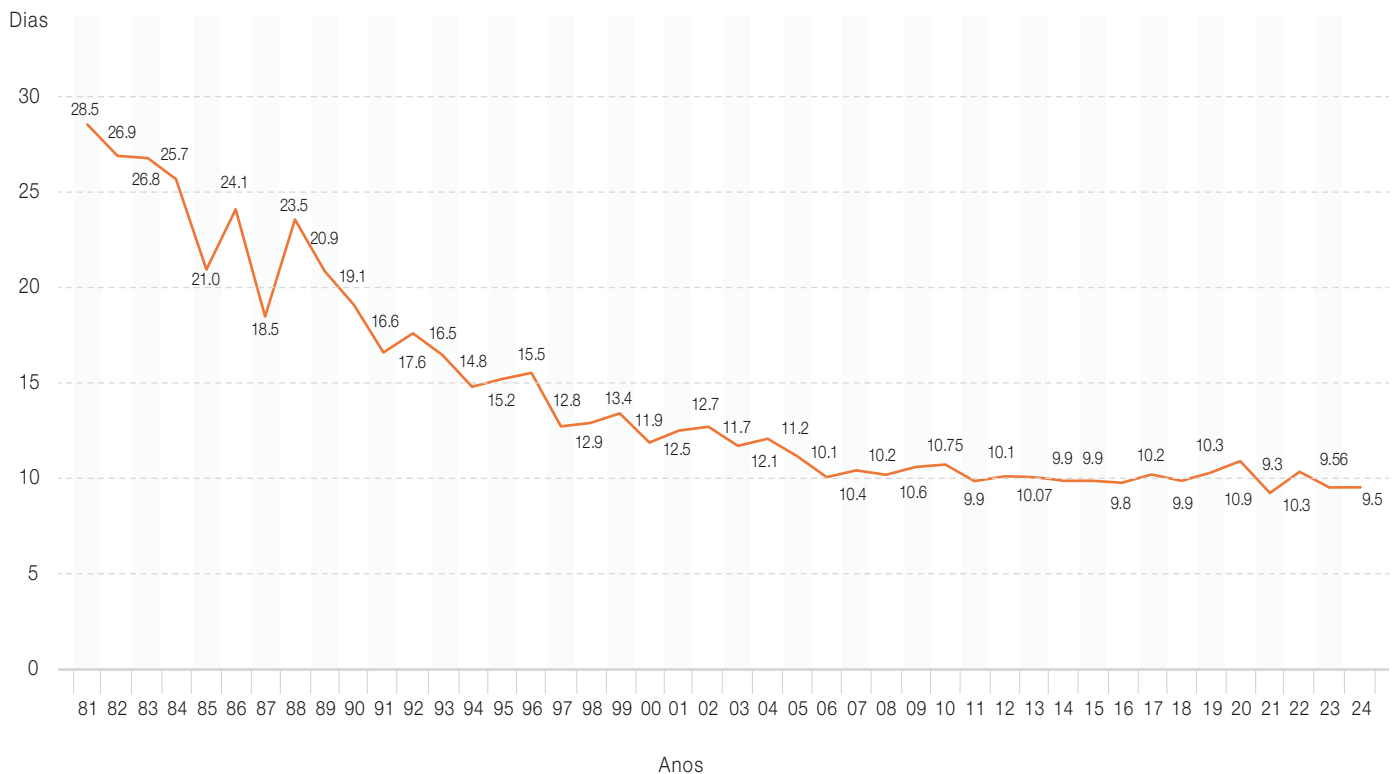


Figura 9 – Média da idade do recém-nascido na altura da comunicação de resultados positivos (1981-2024).

4.8 Trabalhos publicados e apresentados em 2024

Projetos:

Projeto “Força Saúde”

O Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA) é o responsável pela operacionalização do novo programa de apoio à resposta de saúde nos Países Africanos de Língua Oficial Portuguesa (PALOP). Denominado “Força Saúde”, o projeto tem como objetivo fortalecer a aliança entre os sistemas de saúde africanos e portugueses através da capacitação de recursos humanos, e será implementado em Portugal e nos PALOP (Angola, Cabo Verde, Guiné-Bissau, Moçambique e São Tomé e Príncipe), entre janeiro de 2024 e dezembro de 2026.

Cofinanciado pelo Instituto Camões, o programa visa ainda contribuir para a resiliência dos serviços de saúde dos PALOP, tendo por base o fortalecimento da atuação dos respetivos Institutos Nacionais de Saúde (INS), contribuindo para o reforço da Segurança Global através da capacitação dos recursos humanos na área da saúde.

- No âmbito deste projeto efetuaram estágio na Unidade de Rastreio Neonatal (de 4 a 11 de novembro de 2024) dois investigadores do Instituto Nacional para a Investigação em Saúde provenientes de Luanda, Angola para capacitação na área do rastreio neonatal.

Mestrados:

- A aluna de mestrado licenciada em Biologia Maria Miguel Rodrigues Gonçalves desenvolveu o seu projeto de mestrado em Biologia Humana e Ambiente na Unidade de Rastreio Neonatal (INSA) “**Epidemiology of Rare Diseases Detected by Newborn Screening**” que finalizou em 2024 (Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa). Orientadora: Laura Vilarinho

- A aluna de mestrado Raquel Santos desenvolveu o projeto na Unidade de Rastreio Neonatal (INSA) com o trabalho “**Deficiência da Descarboxilase dos L-aminoácidos aromáticos: possibilidade de inclusão no Programa Nacional de Rastreio Neonatal**” que finalizou em 2024 (Instituto Politécnico do Porto). Orientador: Hugo Rocha

Publicações de artigos científicos:

- Gonçalves MM, Marcão A, Sousa C, Nogueira C, Fonseca H, Rocha H, Vilarinho L. **Portuguese Neonatal Screening Program: A Cohort Study of 18 Years Using MS/MS.** Int J Neonatal Screen. 2024 Mar 20;10(1):25. doi: 10.3390/ijns10010025

- Costeira MJ, Costa P, Roque S, Carvalho I, Vilarinho L, Palha JA. **History of Neonatal Screening of Congenital Hypothyroidism in Portugal.** Int J Neonatal Screen. 2024 Feb 20;10(1):16. doi: 10.3390/ijns10010016

- Kuypers AM, Bouva MJ, Loeber JG, Boelen A, Dekkers E, Petritis K, Pickens CA, The Isns Representatives, van Spronsen FJ, Heiner-Fokkema MR. **Evaluation of Neonatal Screening Programs for Tyrosinemia Type 1 Worldwide.** Int J Neonatal Screen. 2024 Dec 16;10(4):82. doi: 10.3390/ijns10040082
- Fonseca H, Marcão A, Sousa C, Rocha H, Vilarinho L. **Rastreamento neonatal da deficiência em 3-metilcrotonil-CoA carboxilase em Portugal, 2004-2024.** Boletim Epidemiológico Observações. 2024;13(35):60-67. <http://hdl.handle.net/10400.18/9183>
- Rodrigues D, Marcão A, Lopes L, Vilarinho L. **Rastreamento neonatal de drepanocitose em Portugal: resultados do estudo-piloto em 100.000 RN.** Boletim Epidemiológico Observações. 2024;13(supl16):26-31

Apresentação oral ou em forma de póster em reuniões:

- 20th International Symposium SPDM (Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas), Aveiro, 5 abril de 2024
Laura Vilarinho. **"45 Years of Newborn Screening: lessons learned"**. (Palestra)
- XVIII Congresso de Endocrinologia e Nutrição dos Açores – X Simpósio Satélite. São Miguel, 24-25 outubro de 2024
Laura Vilarinho. **"Doenças Raras"**. (Palestra)
- I Encontro de Saúde Pública do INSA. Porto, 2 outubro de 2024 - Painel dedicado ao Programa Nacional de Rastreamento Neonatal. Glória Isidro e Laura Vilarinho (Moderadoras) Henrique de Barros e Caldas Afonso (Painel de debate)
- Ana Marcão. **"Os desafios e as estratégias para o rastreio neonatal de recém-nascidos pré-termo"**. (Comunicação oral)
- Maria José Costeira. **"Os Desafios e estratégias para o rastreio Neonatal do Hipotireoidismo Congénito nos Recém-nascidos Pré-Termo"**. (Comunicação oral)
- 20th Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM). Porto, 3-6 setembro de 2024
Ferreira S, Neves JK, Oliveira I, Martins F, Vilarinho L, Diogo L, Oliveira A. **"Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: from the newborn screening lab to the clinic"**. (Póster)
- Marcão A, Sousa C, Fonseca H, Nogueira C, Rocha H, Vilarinho L. **"Revisiting MAT I/III deficiency newborn screening in Portugal: keep it or withdraw it?"**. (Póster)
- Sousa C, Marcão A, Fonseca H, Rocha H, Vilarinho L. **"Carnitine Palmitoyltransferase II (CPTII) deficiency: a challenging diagnosis"**. (Póster)
- Fonseca H, Marcão A, Sousa C, Rocha H, Vilarinho L. **"Differential Diagnosis of C5OH-related Inherited Metabolic Diseases"**. (Póster)
- 24º Congresso Nacional de Pediatria. Vilamoura, 24 outubro de 2024
Queirós R, Pereira M, Francisco C, Quítalo C, Pinto L, Coelho I, Henriques A, Robalo B, Pereira C, Sampaio M. **"Hipotireoidismo Congénito – experiência de 11 anos"**. (Palestra)

- Ana Marcão. “**Rastreio Neonatal em Portugal**”. Seminário em colaboração com a APOFEN, integrado na disciplina de Bioquímica Clínica, Mestrado de Bioquímica, na Faculdade de Ciências e Tecnologia – Universidade Nova de Lisboa. Lisboa, 22 maio de 2024. (Palestra)
- Ana Marcão. “**Dez anos de rastreio neonatal da Fibrose Quística em Portugal: Resultados e desafios atuais**”. Seminário do Departamento de Genética Humana do INSA, evento *online*. Porto, 8 maio de 2024. (Palestra)
- Ana Marcão. “**Mitochondrial-oxidation of fatty acid disorders: a retrospective neonatal screening study of 18 years by MS/MS**”. INFORM Lecture, que decorreu *online*. Porto, 17 junho de 2024. (Palestra)
- SPP - Núcleo de estudo da Fibrose Quística, Fórum Outono das Comissões de trabalho. Oeiras, 23-24 fevereiro de 2024
Ana Marcão. “**Perfil genético da FQ em Portugal. Dados do Rastreio Nacional**”. Mesa redonda: E os doentes não elegíveis para a terapêutica moderadora aprovada? (Conferência)
- Encontro Nacional da FEDRA: Doenças Raras 2024, NOVA Medical School, Lisboa 28 setembro de 2024
Laura Vilarinho. “**O Alargamento do Diagnóstico Precoce – Portugal e o resto da Europa**” (Palestra)
- XIII Congresso Nacional de Patologia Clínica, Faro, 7-9 março de 2024
Hugo Rocha. “**Programa Nacional de Rastreio Neonatal**”. (Comunicação oral)
- PTC MSL Meeting Oeiras, 28 junho de 2024
Hugo Rocha. “**Phenylketonuria – from diagnosis to treatment**” (Comunicação oral)
- SPH – Reunião Anual da Sociedade Portuguesa de Hematologia, Porto, 7-9 novembro de 2024
Rodrigues D, Marcão A, Lopes L, Vilarinho L. “**Estudo-piloto para o Rastreio Neonatal da Drepanocitose em 100.000 Recém-Nascidos**”. (Comunicação oral)



Conclusões



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 Programa Nacional de Rastreio Neonatal, aproximou-se muito rapidamente deste objetivo, sendo de salientar que desde 1993 que o Programa Nacional de Rastreio Neonatal rastreia mais de 99% dos recém-nascidos em Portugal (**Figura 10**).

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 2024 nasceram 84.642 bebés. A ligeira diferença verificada entre o número de bebés rastreados 84.631 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 estu-

dados 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 nas Unidades Locais de Saúde (Cuidados de Saúde Primários e Cuidados Hospitalares públicos (86,37%) após um aumento do seu número em 2023 nos Hospitais privados, em 2024 este indicador diminuiu ligeiramente, tal como demonstrado na **Tabela 15**.

Tabela 15 – Número de colheitas efetuadas nos Hospitais privados (2015-2024).

Ano	Colheitas em Hospitais privados
2015	7 884
2016	8 152
2017	8 031
2018	8 510
2019	9 489
2020	9 750
2021	9 797
2022	9 754
2023	11 973
2024	11 533

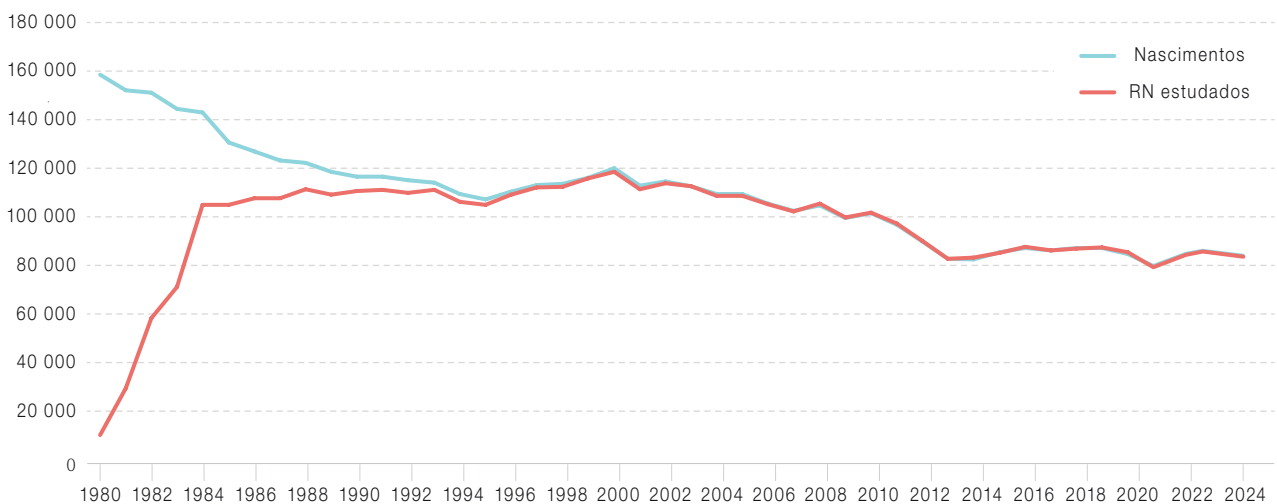


Figura 10 – Número de nascimentos *versus* recém-nascidos estudados desde o início do Programa (1980-2024).

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

Tabela 16 – Indicadores do Programa entre 2014-2024.

Recém-nascidos estudados por ano											
Indicadores	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
RN estudados por ano	83.100	85.058	87.577	86.180	86.827	87.364	85.456	79.217	83.436	85.764	84.631

Taxa de cobertura											
Indicadores	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
RN registados (INE)	82.367	85.500	87.093	86.156	86.973	86.579	84.426	79.582	83.671	85.699	84.642
Taxa de cobertura (%)	100,89	99,48	100,56	100,0	99,8	100,9	101,1	99,5	99,7	100,01	99,9

Casos detetados											
Indicador	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Casos positivos	83	55	84	91	68	85	92	82	129	136	118

Percentagem de amostras colhidas ao 3.º dia de vida											
Indicador	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Percentagem de fichas colhidas ao 3.º dia de vida	17%	17%	19%	20%	20%	21%	25%	23%	24%	24%	25%

Tempo médio de comunicação do resultado / início de tratamento (dias)											
Indicador	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Tempo médio de início de tratamento (dias após o nascimento)	9,9	9,9	9,8	10,2	9,9	10,3	10,9	9,3	10,3	9,6	9,5

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 27+1 doenças. A taxa de pedido de repetição da Fibrose Quística mantém-se baixa desde 2023, uma vez que o reajuste do algoritmo de decisão passou a integrar o estudo genético do CFTR, pesquisa de 68 mutações contemplando esta, as mutações mais frequentes associadas à Fibrose Quística na população europeia, prévio ao encaminhamento para um Centro de Referência para o Tratamento.

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, considerando ainda que, a Drepanocitose e a Atrofia Muscular Espinal apresentam uma taxa muito baixa.

Em 2014, foi elaborado um cartaz para que os Centros de Saúde e Unidades de Saúde Familiar facilitassem o acesso dos pais à *Internet*, permitindo-lhes consultar os resultados do “Teste do Pezinho” no *website*:

<https://resultados-dp-insa.min-saude.pt>.

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>)					Total 27+1 estudo-piloto patologias
		24 Doenças Hereditárias do Metabolismo	Hipotiroidismo Congénito	Fibrose Quística	Drepanocitose	Atrofia Muscular Espinal Estudo-piloto	
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%
2022	83.436	0,11%	0,10%	0,29%	–	–	0,50%
2023	85.764	0,11%	0,09%	0,08%	0,02%	0,02%	0,32%
2024	84.631	0,13%	0,07%	0,08%	0,04%	0,02%	0,34%

Neste ano, foram registadas 44.744 visualizações, em um total de 84.631 recém-nascidos analisados, o que indica que aproximadamente 53% dos pais utilizaram esse canal de informação, conforme ilustrado na **Figura 11**.

Na **Figura 12** é apresentado a página onde os pais podem consultar a receção e o resultado do “Teste do Pezinho”, assim como descarregar o relatório do rastreio neonatal do recém-nascido.

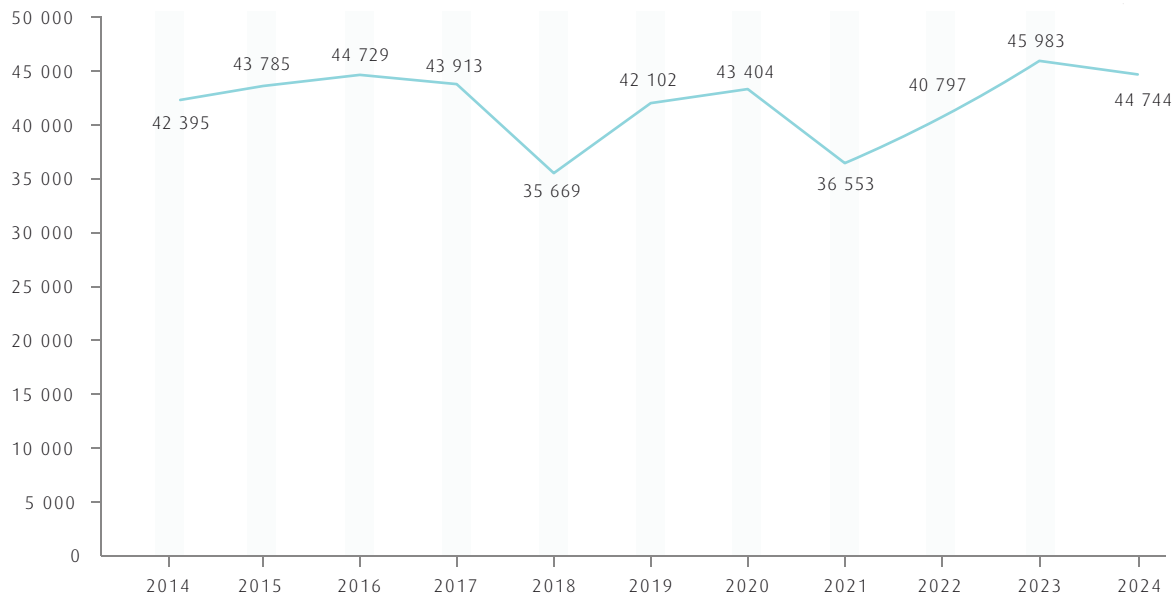


Figura 11 – Número de visualizações de resultados do rastreio neonatal na Internet.

Instituto Nacional de Saúde
Doutor Ricardo Jorge

RESULTADOS DO TESTE DO PEZINHO

O rastreio neonatal está acreditado para os testes que constam do anexo técnico (<http://www.ipac.pt/docsig/>) no âmbito da NP EN ISO 15189:2014, pelo Instituto Português de Acreditação (IPAC)

Relatório
Programa Nacional do Rastreio Neonatal

Nome da mãe do recém-nascido: _____ Sexo: _____ Geneço: _____
 Data de nascimento do recém-nascido: 29/05/2024
 Nº da amostra: _____
 Natureza da amostra: Sangue em papel de filtro
 Local de colheita: _____ Data de entrada: 06/06/2024 Data de saída: 11/06/2024

RESULTADOS DO TESTE DO PEZINHO

O rastreio neonatal está acreditado para os testes que constam do anexo técnico (<http://www.ipac.pt/docsig/?C25R-8YD2-4A03-3C4V>) no âmbito da NP EN ISO 15189:2014, pelo Instituto Português de Acreditação (IPAC)

Resultados

Código de barras: _____

Filho de	
Data Nascimento	
Código Postal	
Sexo	
Resultado	
Relatório	Descarregar

Avaliar o PNPD

Doenças rastreadas

Doença rastreada	Resultado
<input checked="" type="checkbox"/> Hipotiroidismo congénito	Negativo
Doenças Hereditárias do Metabolismo	
Fenilalanina/hiperfenilalaninemia	Negativo
Trosinemia tipo I	Negativo
Trosinemia tipo III	Negativo
Leucinaemia (ARLD)	Negativo
Citruínaemia tipo I	Negativo
Acidúria Arginino-succínica	Negativo
Hiperamoniemia	Negativo
Homocisteinúria clássica	Negativo
Hipermelionemia (def. MAT)	Negativo
Acidúria Propiónica (PA)	Negativo
Acidúria Metilmalónica (MMA; Mul.; Cit. CID)	Negativo
Acidúria Isovalérica (IVA)	Negativo
Acidúria 3-Hidroxi-3-Metilglutárica (3-HMG)	Negativo
Acidúria Glutárica tipo I (GA I)	Negativo
3-Medicoventrígonia (def. 3-MCC)	Negativo
Acidúria Málica	Negativo
Def. desidrogenase de 3-hidroxi-acilCoA de cadeia curta (SCHAD)	Negativo
Def. desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média (MCAD)	Negativo
Def. desidrogenase de 3-hidroxi-acilCoA de cadeia longa (LCHAD)/TFP	Negativo
Def. desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia muito longa (VLCAD)	Negativo
Def. carnitina-palmitil transferase I (CPT I)	Negativo
Def. carnitina-palmitil transferase II (CPT II)/CACT	Negativo
Def. múltipla das desidrogenases dos ácidos gordos (MADD)/Acidúria glutárica tipo II	Negativo
Def. primária em carnitina (CUD)	Negativo
Fibrrose Quística	
Dispancrose (anemia de células falciformes)	Negativo
Atrofia Muscular Espinal (estudo piloto)	Negativo

Interpretação dos resultados

Neste bebé não foi identificada nenhuma das doenças acima referidas. Rastreio Neonatal - Normal.

Figura 12 – Página para visualização online dos resultados no website do INSA.

5.2 Avaliação do PNRN em 2024 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 (81,25%) ao PNRN “Teste do Pezinho” é Muito Satisfeito”.

Encontra-se em avaliação uma proposta de um novo website para o Programa Nacional de Rastreio Neonatal.

Da análise relativa aos comentários feitos pelos pais destacam-se as seguintes sugestões:

Sugestões:

- Site encontra-se desatualizado
- Envio de SMS ou e-mail com alerta de resultados disponíveis
- Envio de resultados do teste por e-mail ou SMS
- Melhorar o processo de envio de amostra desde colheita até ao laboratório
- Aumentar o número de doenças rastreadas

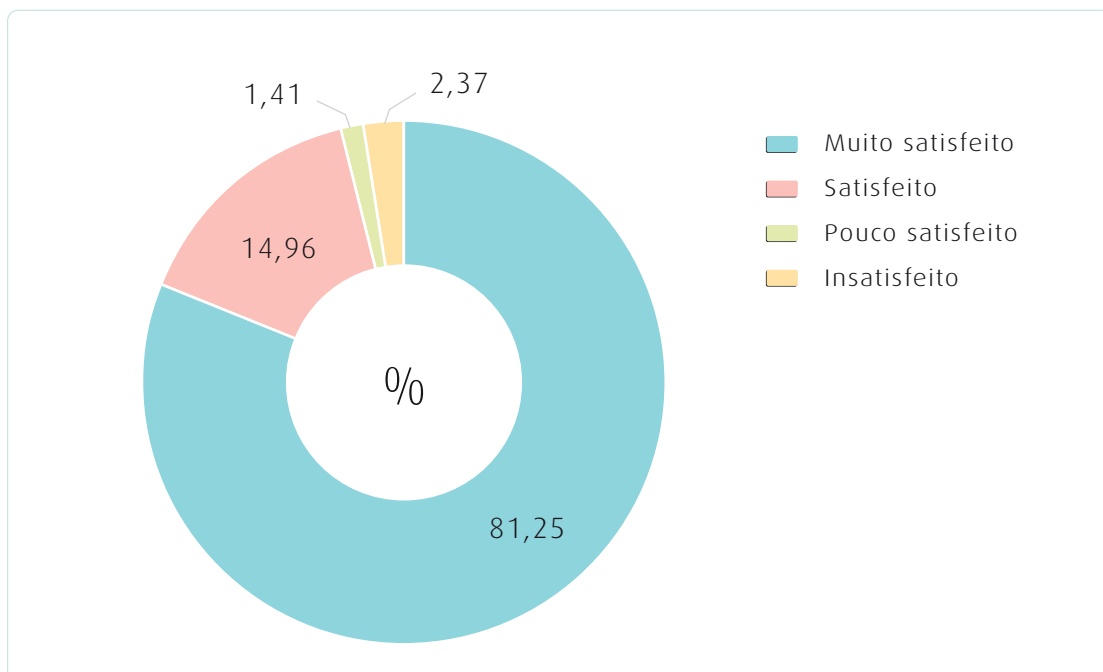


Figura 13 – Avaliação do grau de satisfação dos utilizadores do PNRN 2024.

5.3 Prevalência ao nascimento das doenças rastreadas

O número de recém-nascidos rastreados para cada um dos grupos das patologias que integram o painel do Programa Nacional de Rastreio Neonatal, é diferente, uma vez que o rastreio da Fenilcetonúria (PKU) foi iniciado em 1979, o do Hipotireoidismo Congénito em 1981, o alargamento do painel das Doenças Hereditárias do Metabolismo em finais de 2004, o estudo da Fibrose Quística em 2013, a Drepanocitose em maio de 2021 e a Atrofia Muscular Espinal em outubro de 2022. Na **Tabela 18** está referido o número global de casos positivos identificados no rastreio neonatal e respetiva prevalência ao nascimento.

Até final de 2024 foram rastreados 4.309.181* recém-nascidos para a Fenilcetonúria, 4.277.039*** para o Hipotireoidismo Congénito, 1.755.043** para as 24 Doenças Hereditárias do Metabolismo (após alargamento em 2004) 949.624**** para a FQ, 275.562***** para a Drepanocitose (Anemia de Células Falciformes) e 186.234***** para a Atrofia Muscular Espinal.

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 prevalência ao nascimento de **1:2.232**.

Desde o início do Programa foram **diagnosticados 2.796 doentes**.

Se considerarmos as 28 doenças rastreadas no nosso país encontramos uma **prevalência ao nascimento global de 1:694** recém-nascidos.

Tabela 18 – Prevalência ao nascimento global das doenças rastreadas.

Patologias Rastreadas	Positivos	Prevalência
Aminoacidopatias	509	1: 6.134
Fenilcetonúria (PKU)*	376	1: 11.461
Hiperfenilalaninemia/DHPR **	45	1: 37.964
Leucinose (MSUD) **	22	1: 79.775
Tirosinemia tipo I (Tyr I) **	6	1: 292.507
Tirosinemia tipo II/III (Tyr II/III) **	9	1: 195.005
Homocistinúria clássica (Hcy) **	7	1: 250.720
Deficiência em Metionina Adenosiltransferase II/III (MAT II/III) **	44	1: 39.887
Doenças do Ciclo da Ureia	29	1: 60.519
Citrulinemia tipo I (Cit I) **	12	1: 146.254
Acidúria Argininosuccínica (AAS) **	9	1: 195.005
Argininemia (Arg) **	8	1: 219.380
Acidúrias Orgânicas	127	1: 13.819
3-Metilcrotonilglicinúria (3-MCC) / Deficiência em Holocarboxilase Sintetase (Def. HCS) **	43	1: 40.815
Acidúria Isovalérica (IVA) **	9	1: 195.005
Acidúria Propiônica (PA) **	5	1: 351.009
Acidúria Metilmalônica tipo mut- (MMA mut-) / Défices do Metabolismo das Cobalaminas **	35	1: 50.144
Acidúria Glutárica tipo I **	21	1: 83.573
Acidúria 3-Hidroxi-3-Metilglutárica (3-HMG) **	11	1: 159.549
Acidúria Malônica (MA) **	3	1: 585.014
Défices da β-Oxidação Mitocondrial dos Ácidos Gordos	344	1: 5.102
Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Média (MCAD) **	273	1: 6.429
Deficiência da Desidrogenase de 3- Hidroxi-Acil-CoA de Cadeia Longa (LCHAD) / Deficiência da Proteína Tifuncional Mitocondrial (TFP) **	18	1: 97.502
Deficiência Múltipla das Acil-CoA Desidrogenases dos Ácidos Gordos (MADD) **	13	1: 135.003
Deficiência primária em carnitina (CUD) **	15	1: 117.003
Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Muito Longa (VLCAD) **	14	1: 125.360
Deficiência da Carnitina-Palmitoil Transferase I (CPT I) **	4	1: 438.761
Deficiência da Carnitina-Palmitoil Transferase I (CPT II) / Deficiência da Carnitina-acilcarnitina translocase (CACT) **	5	1: 351.009
Deficiência da Desidrogenase de 3- Hidroxi-Acil-CoA de Cadeia Curta (SCHAD) **	2	1: 877.522
Total Doenças Hereditárias do Metabolismo **	1.009	1: 2.232
Hipotireoidismo Congénito ***	1.554	1: 2.752
Fibrose Quística ****	92	1: 10.322
Drepanocitose *****	129	1: 2.136
Atrofia muscular espinal (estudo-piloto) *****	12	1: 15.520
Total	2796	1: 694





Nota Final



6. Nota final

Há 45 anos que os Portugueses beneficiam de um programa de rastreio universal, dirigido a todos os recém-nascidos – o “Teste do Pezinho”- que permite detetar 28 doenças.

Em Portugal, o Programa de Rastreio Neonatal é considerado um dos Programas mais bem-sucedidos na área da Saúde, atendendo aos seus indicadores, devido à sua abrangência, à longa duração, à eficácia e alta taxa de cobertura. O tempo médio de início de tratamento de cerca de 9,5 dias, que conta com a importante colaboração de todas as estruturas ligadas às Unidades Locais de Saúde, aos cuidados de saúde primários e cuidados hospitalares, mantém-se como uma referência a nível nacional e internacional. Atento às inovações tecnológicas, diagnósticas e terapêuticas, este Programa Nacional regula-se numa perspetiva contínua de melhoria dos cuidados à população e de serviço à comunidade.

O Programa tem contribuído significativamente para a melhoria da saúde infantil, permitindo a deteção precoce de doenças graves, a redução da mortalidade infantil e o aumento da qualidade de vida das crianças afetadas. Embora o Programa continue a evoluir, ele é um exemplo importante de uma política de saúde pública que tem gerado bons resultados, tanto no curto como no longo prazo. Em 2024, foi dado mais um passo significativo no sentido de projetar um novo rastreio, nomeadamente o estudo-piloto da Imunodeficiência Combinada Grave.

O rastreio neonatal é essencial para a saúde das crianças em Portugal e no mundo. Permitindo a deteção precoce de doenças graves, possibilitando tratamentos eficazes que salvam vidas e evitam complicações a longo prazo. Além disso, é uma ferramenta importante na promoção da equidade em saúde e na redução dos custos com cuidados de saúde, tendo um impacto positivo na sociedade como um todo.

Os doentes rastreados e suas famílias agradecem a todos os profissionais de saúde dos Centros de colheitas e Centros de Tratamento Especializados nas patologias rastreadas pelo seu profissionalismo e dedicação e empenho a este Programa Nacional.

A Comissão Executiva do Programa

Laura Vilarinho

Paula Garcia

Paulo Pinho e Costa





Publicações Científicas



Desde 2021-2024

Rocha H, Marcão A, Sousa C, Fonseca H, Lopes L, Carvalho I, Vilarinho L. **Programa Português de Cribado Neonatal**. Rev Esp Salud Pública. 2021;95:26 de enero e202101005

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. doi: 10.3390/nu13030799

IJzebrink A, van Dijk T, Franková V, Loeber G, Kožich V, Henneman L, Jansen M. **Informing Parents about Newborn Screening: A European Comparison Study**. Int J Neonatal Screen. 2021 Feb 26;7(1):13. doi: 10.3390/ijns7010013

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

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. doi: 10.3390/ijns7010015

Nogueira C, Silva L, Marcão A, Sousa C, Fonseca H, Rocha H, Campos T, Teles EL, Rodrigues E, Janeiro P, Gaspar A, Vilarinho L. **Role of RNA in Molecular Diagnosis of MADD Patients**. Biomedicines. 2021 May 4;9(5):507. doi: 10.3390/biomedicines9050507

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

Lopes-Pereira M, Quialheiro A, Costa P, Roque S, Correia Santos N, Correia-Neves M, Goios A, Carvalho I, Korevaar TIM, Vilarinho L, Palha JA. **Iodine supplementation: compliance and association with adverse obstetric and neonatal outcomes**. Eur Thyroid J. 2022 Jan 1;11(1):e210035. doi: 10.1530/ETJ-21-0035

Koracin V, Loeber JG, Mlinaric M, Battelino T, Bonham JR, Groselj U; COVID-NBS ISNS global network. **Global impact of COVID-19 on newborn screening programmes**. BMJ Glob Health. 2022 Mar;7(3):e007780. doi: 10.1136/bmjgh-2021-007780

Rodrigues D, Marcão A, Lopes L, Vilarinho L. **Prevalência ao nascimento da drepanocitose nos distritos de Lisboa e Setúbal: resultados preliminares do estudo-piloto de rastreio a 24.130 recém-nascidos**. Boletim Epidemiológico Observações. 2022 mai-ago;11(32):25-31. <http://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/8266>

Lipari Pinto P, Florindo C, Janeiro P, Santos RL, Mexia S, Rocha H, Tavares de Almeida I, Vilarinho L, Gaspar A. **Acquired Vitamin B12 Deficiency in Newborns: Positive Impact on Newborn Health through Early Detection**. Nutrients. 2022 Oct 20;14(20):4397. doi: 10.3390/nu14204397

Vilarinho L. **The National Institute of Health Doutor Ricardo Jorge use the CAPILLARYS 3 DBS in sickle cell disease screening**. Customer Testimonial, Sebia Portugal, december 2022

Lopes CA, Duarte M, Prazeres S, Carvalho I, Vilarinho L, Martinez-de-Oliveira J, Limbert E, Lemos MC. **Maternal Urinary Iodine Concentration during Pregnancy and Its Impact on Child Growth and Neurodevelopment: An 11-Year Follow-Up Study**. Nutrients. 2023 Oct 20;15(20):4447. doi: 10.3390/nu15204447

Lopes-Pereira M, Roque S, Machado SI, Korevaar TIM, Quialheiro A, Machado A, Vilarinho L, Correia-Neves M, Galanti MR, Bordalo AA, Costa P, Palha JA. **Iodineminho Study: Iodine Supplementation and Prevalence of Iodine Deficiency In Pregnant Women**. J Clin Endocrinol Metab. 2024 Oct 15;109(11):e2065-74. doi: 10.1210/clinem/dgae041

Costeira MJ, Costa P, Roque S, Carvalho I, Vilarinho L, Palha JA. **History of Neonatal Screening of Congenital Hypothyroidism in Portugal**. Int J Neonatal Screen. 2024 Feb 20;10(1):16. doi: 10.3390/ijns10010016

Gonçalves MM, Marcão A, Sousa C, Nogueira C, Fonseca H, Rocha H, Vilarinho L. **Portuguese Neonatal Screening Program: A Cohort Study of 18 Years Using MS/MS**. Int J Neonatal Screen. 2024 Mar 20;10(1):25. doi: 10.3390/ijns10010025

Kuypers AM, Bouva MJ, Loeber JG, Boelen A, Dekkers E, Pe-tritis K, Pickens CA, The Isns Representatives, van Spronsen FJ, Heiner-Fokkema MR. **Evaluation of Neonatal Screening Programs for Tyrosinemia Type 1 Worldwide**. Int J Neonatal Screen. 2024 Dec 16;10(4):82. doi: 10.3390/ijns10040082

Fonseca H, Marcão A, Sousa C, Rocha H, Vilarinho L. **Rastreio neonatal da deficiência em 3-metilcrotonil-CoA carboxilase em Portugal, 2004-2024.** Boletim Epidemiológico Observações. 2024;13(35):60-67.

<http://hdl.handle.net/10400.18/9183>

Rodrigues D, Marcão A, Lopes L, Vilarinho L. **Rastreio neonatal de drepanocitose em Portugal: resultados do estudo-piloto em 100.000 RN.** Boletim Epidemiológico Observações. 2024;13(supl16):26-31

Desde 2011-2020

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 Med. 2011 Mar;13(3):230-54. doi: 10.1097/GIM.0b013e31820d5e67

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. doi: 10.1007/s10545-011-9287-7

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, Astegiano 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):835-842

Martins E, Santos Silva E, Vilarinho S, Saudubray J, Vilarinho L. **Neonatal cholestasis: an uncommon presentation of hyperargininemia.** J Inherit Metab Dis. 2010 Dec;33(Suppl 3):S503-506

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):221-228

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;2011:587-602

Rocha J, Martins M. **Oxidative stress in Phenylketonuria: future directions.** J Inherit Metab Dis. 2012 May;35(3):381-398

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:S10-18

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. 2012;31(1):16-21

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;106(21):175-82

Almeida M, Rocha J, Carmona C. **Fenilcetonúria Materna.** Porto: Centro de Genética Médica/INSA, 2011. (folheto)

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):277-280

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): 1284-1292

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-nascidosández 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):648-655

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;6:107-112

- 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 Inher Metab Dis.* 2012;35(3): 381-398
- 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): 659-663
- 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):109-111
- 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
- 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):555-561
- 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): 366-370
- 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
- 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):555-561
- 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;20:113-120
- 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
- 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
- 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 cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency.** *J Inher Metab Dis.* 2017 Jan;40(1):21-48. Review
- Marcão A, Rocha H, Sousa C, Fonseca H, Carvalho I, Lopes L, Vilarinho L. **Rastreio neonatal em Portugal: resultados de 1979 a 2016.** *Boletim Epidemiológico Observações.* 2017;6(20):7-12

- Marcão A, Rocha H, Sousa C, Fonseca H, Carvalho I, Lopes L, Vilarinho L. **Rastreio neonatal metabólico em Portugal: resultados 2016.** Boletim Epidemiológico Observações. 2017;6(20):7-12
- 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 cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency.** J Inherit Metab Dis. 2017 Jan;40(1):21-48. Review
- Navarro D, Azevedo A, Sequeira S, Ferreira AC, Carvalho F, Fidalgo T, Vilarinho L, Santos MC, Calado J, Nolasco F. **Atypical adult-onset methylmalonic acidemia and homocystinuria presenting as hemolytic uremic syndrome.** CEN Case Rep. 2018 May;7(1):73-76
- Bonham JR, Carling RS, Lindner M, Franzson L, Zetterstrom R, Boemer F, Robert R, Eyskens F, Vilarinho L, Hougaard DM, Schielen PCJL. **Raising Awareness of False Positive Newborn Screening Results Arising from Pivalate-Containing Creams and Antibiotics in Europe When Screening for Isovaleric Acidemia.** Int. J. Neonatal Screen. 2018;4(1):8
- Marcão A, Barreto C, Pereira L, Vaz LG, Cavaco J, Casimiro A, Félix M, Silva TR, Barbosa T, Freitas C, Nunes S, Felício V, Lopes L, Amaral M, Vilarinho L. **Cystic Fibrosis Newborn Screening in Portugal: PAP Value in Populations with Stringent Rules for Genetic Studies.** Int J Neonatal Screen. 2018 Jun 29;4(3):22. doi: 10.3390/ijns4030022
- Lobitz S, Telfer P, Cela E, Allaf B, Angastiniotis M, Backman Johansson C, Badens C, Bento C, Bouva MJ, Canatan D, Charlton M, Coppinger C, Daniel Y, de Montalembert M, Ducoroy P, Dulin E, Fingerhut R, Frömmel C, García-Morin M, Gulbis B, Holtkamp U, Inusa B, James J, Kleanthous M, Klein J, Kunz JB, Langabeer L, Lapoumériou C, Marcao A, Marín Soria JL, McMahon C, Ohene-Frempong K, Périni JM, Piel FB, Russo G, Sainati L, Schmutz M, Streetly A, Tshilolo L, Turner C, Venturelli D, Vilarinho L, Yahyaoui R, Elion J, Colombatti R; with the endorsement of EuroBloodNet, the European Reference Network in Rare Haematological Diseases. **Newborn screening for sickle cell disease in Europe: recommendations from a Pan-European Consensus Conference.** Br J Haematol. 2018 Nov;183(4):648-660
- Keller R, Chrastina P, Pavlíková M, Gouveia S, Ribes A, Kölker S, Blom HJ, Baumgartner MR, Bártl J, Dionisi-Vici C, Gleich F, Morris AA, Kožich V, Huemer M; and individual contributors of the European Network and Registry for Homocystinurias and Methylation Defects (E-HOD), Barić I, Ben-Omran T, Blasco-Alonso J, Bueno Delgado MA, Carducci C, Cassanello M, Cerone R, Couce ML, Crushell E, Delgado Pecellin C, Dulin E, Espada M, Ferino G, Fingerhut R, Garcia Jimenez I, Gonzalez Gallego I, González-Irazabal Y, Gramer G, Juan Fita MJ, Karg E, Klein J, Konstantopoulou V, la Marca G, Leão Teles E, Leuzzi V, Lilliu F, Lopez RM, Lund AM, Mayne P, Meavilla S, Moat SJ, Okun JG, Pasquini E, Pedron-Giner CC, Raczyk GZ, Ruiz Gomez MA, Vilarinho L, Yahyaoui R, Zerjav Tansek M, Zetterström RH, Zeyda M. **Newborn screening for homocystinurias: Recent recommendations versus current practice.** J Inherit Metab Dis. 2019 Jan;42(1):128-139
- 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
- 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
- Barbosa CS, Almeida MF, Sousa C, Rocha S, Guimas A, Ribeiro R, Martins E, Bandeira A, Oliveira BM, Borges N, MacDonald A, Rocha JC. **Metabolic Control in Patients with Phenylketonuria Pre- and Post-Sapropterin Loading Test.** 2018. J Inborn Errors Metab Screen. 2018;6:1-6. doi:10.1177/2326409818788898
- 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
- Nogueira C, Silva L, Pereira C, Vieira L, Leão Teles E, Rodrigues E, Campos T, Janeiro P, Gaspar A, Dupont J, Bandeira A, Martins E, Magalhães M, Sequeira S, Vieira JP, Santos H, Vilarinho S, Vilarinho L. **Targeted next generation sequencing identifies novel pathogenic variants and provides molecular diagnoses in a cohort of pediatric and adult patients with unexplained mitochondrial dysfunction.** Mitochondrion. 2019 Jul;47:309-317. doi: 10.1016/j.mito.2019.02.006. Epub 2019 Mar 1
- Pinto A, Almeida MF, MacDonald A, Ramos PC, Rocha S, Guimas A, Ribeiro R, Martins E, Bandeira A, Jackson R, van Spronsen F, Payne A, Rocha JC. **Over Restriction of Dietary Protein Allowance: The Importance of Ongoing Reassessment of Natural Protein Tolerance in Phenylketonuria.** Nutrients. 2019 Apr 30;11(5):995. doi: 10.3390/nu11050995

- Coelho MP, Correia J, Dias A, Nogueira C, Bandeira A, Martins E, Vilarinho L. **Iron-sulfur cluster ISD11 deficiency (LYRM4 gene) presenting as cardiorespiratory arrest and 3-methylglutaconic acidúria.** JIMD Rep. 2019 Jul 24;49(1): 11-16. doi: 10.1002/jmd2.12058
- Sousa C, Almeida MF, Sousa Barbosa C, Martins E, Janeiro P, Tavares de Almeida I, MacDonald A, Rocha JC. **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
- Huemer M, Diodato D, Martinelli D, Olivieri G, Blom H, Gleich F, Kölker S, Kožich V, Morris AA, Seifert B, Froese DS, Baumgartner MR, Dionisi-Vici C; EHOD consortium, Martin CA, Baethmann M, Ballhausen D, Blasco-Alonso J, Boy N, Bueno M, Burgos Peláez R, Cerone R, Chabrol B, Chapman KA, Couce ML, Crushell E, Dalmau Serra J, Diogo L, Ficocioglu C, García Jimenez MC, García Silva MT, Gaspar AM, Gautschi M, González-Lamuño D, Gouveia S, Grünwald S, Hendriksz C, Janssen MCH, Jesina P, Koch J, Konstantopoulou V, Lavigne C, Lund AM, Martins EG, Meavilla Olivas S, Mention K, Mochel F, Mundy H, Murphy E, Paquay S, Pedrón-Giner C, Ruiz Gómez MA, Santra S, Schiff M, Schwartz IV, Scholl-Bürgi S, Servais A, Skouma A, Tran C, Vives Piñera I, Walter J, Weisfeld-Adams J. **Phenotype, treatment practice and outcome in the cobalamin-dependent remethylation disorders and MTHFR deficiency: data from the E-HOD registry.** J Inher Metab Dis. 2019 Mar;42(2):333-352. doi: 10.1002/jimd.12041. Epub 2019 Feb 177
- Schubert Baldo M, Vilarinho L. **Molecular basis of Leigh syndrome: a current look.** Orphanet J Rare Dis. 2020 Jan 29;15(1):31. doi: 10.1186/s13023-020-1297-9. Erratum in: Orphanet J Rare Dis. 2020 Mar 25;15(1):77.
- 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: 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: 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: 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: 10.1002/mgg3.1451
- 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, Voga-zianos 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: 10.1038/s41431-020-00716-6 Epub 2020 Oct 10
- 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: 10.1007/s11011-020-00632-0 Epub 2020 Oct 16
- 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>
- Ferreira F, Sousa LAC, Neiva R, 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. **Fenilcetonúria em Portugal: 40 anos de rastreio neonatal (1979-2019).** Boletim Epidemiológico Observações. 2020;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**. Cadernos da 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. 2004:450-457
- Vilarinho L, Rocha H, Marcão A, Sousa C, Fonseca H, Bogas M, Vaz Osório R. **Diagnóstico Precoce: Resultados Preliminares do Rastreio Metabólico Alargado**. Acta Pediatr 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):161-172
- 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 leucínose**. Acta Pediatr Port. 2007;38(5):120-128
- Rocha J, Cabral A, Almeida M. **Consenso para o tratamento nutricional da acidúria glutárica tipo I**. Acta Pediatr Port. 2007;38(5):215-222
- No n.º 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 n.º 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 maternal glutaric aciduria type I**. Eur J Pediatr. 2008;167:569-573
- 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;93:475-480
- 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-gypsi 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;21:379-382
- Rocha J, Diogo L, Cabral A, Almeida M. **Consenso para o tratamento nutricional das Acidúrias Isovalérica, Propiónica e Metilmalónica**. Acta Pediatr 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):13-15
- Rocha J, Martel F. **Large neutral amino acids supplementation in phenylketonuric patients**. J Inher Met Dis. 2009; 32:472-480
- Rocha J, Sequeira S, Cabral A, Almeida M. **Consenso para o tratamento nutricional das doenças do ciclo da ureia**. Acta Pediatr Port. 2009;40(2):83-92
- Almeida M, Nogueira M, Rocha J. **Intolerância hereditária à frutose – Informação para Pais e Professores**. Porto: Centro de Genética Médica/INSA, 2009. (folheto)

Almeida M, Rocha J, Bastos A. **Tirosinemia tipo I – Informação para Pais e Professores.** Porto: Centro de Genética Médica/INSA, 2009. (folheto)

Martins L, Bandeira A, Rocha H, Marcão A, Vilarinho L. **Benefícios do Rastreio Neonatal nas Doenças da β -oxidação Mitochondrial dos Ácidos Gordos.** Nascer e Crescer. 2009;18(4):246-251

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):117-121

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):385-387.

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):S133-138

De 1991 a 2000

Caillaud C, Lyonnet S, Melle D, Frebourg T, Rey F, Berthelon 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 Suprarenais.** Acta Med Port. 1992;5:131-134

Caillaud C, Vilarinho L, Rey F, Berthelon 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-nascido-sando 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 MC. **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, Konecki 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):163-8

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 Hypothyroïdie Congénitale au Portugal.** La Dépeche. 1986:40-47

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 Hipotiroidismo 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 Med 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;35:2338-39

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 Hipotiroidismo 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 7276/2019, de 6 de agosto. Aprovação do Programa Nacional de Rastreio Neonatal
- Anexo 2** – Despacho n.º 752/2010, de 12 de janeiro. Aprovação do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce
- Anexo 3** – Despacho n.º 3653/2016, de 7 de março. Centros de Referência para o Tratamento das Doenças Hereditárias do Metabolismo
- Anexo 4** – Despacho n.º 6669/2017, de 27 de julho. Centros de Referência para o Tratamento da Fibrose Quística
- Anexo 5** – Medalha de Serviços Distintos do Ministério da Saúde – Grau Ouro, concedida ao Programa, a 5 de abril de 2019
- Anexo 6** – Programa da Sessão Comemorativa dos 40 Anos do PNRN
- Anexo 7** – Estudo-piloto da Fibrose Quística
- Anexo 8** – Estudo-piloto da Drepanocitose
- Anexo 9** – Estudo-piloto da Atrofia Muscular Espinal
- Anexo 10** – Atual Ficha de Rastreio do PNRN
- Anexo 11** – Despacho n.º 4502/2012, de 29 de março. Nomeação dos Órgãos de Coordenação do PNDP
- Anexo 12** – Despacho n.º 7352/2015, de 26 de junho. Alteração dos elementos que integram os Órgãos de Coordenação do PNDP
- Anexo 13** – Despacho n.º 2419/2021, 22 de fevereiro. Alteração da composição dos órgãos de coordenação do PNRN
- Anexo 14** – IPAC – Acreditação n.º E0015 para Laboratório Clínico concedida pelo Instituto Português de Acreditação
- Anexo 15** – IPAC – Anexo Técnico de Acreditação n.º E0015
- Anexo 16** – PNRN - Folheto informativo e cartaz de divulgação sobre o Programa para pais

- Anexo 17** – Folheto Informativo do Rastreio da Atrofia Muscular Espinal
- Anexo 18** – Folheto informativo do Rastreio Neonatal da Imunodeficiência Combinada Grave
- Anexo 19** – Protocolo de colaboração entre o INSA e a Associação Portuguesa de Fenilcetonúria e outras Doenças Hereditárias
- Anexo 20** – Protocolo de colaboração entre o INSA e a Associação Nacional de Fibrose Quística
- Anexo 21** – Protocolo de colaboração entre o INSA e a Associação Portuguesa de Fibrose Quística
- Anexo 22** – Protocolo de colaboração entre o INSA e a Associação Portuguesa de Pais e Doentes com Hemoglobinopatias

Anexo 1 – 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 hipotireoidismo 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 carácter 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 Rastreio 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 Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética.

A Comissão Executiva é coordenada pelo responsável pela Unidade de Rastreio 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 Rastreio 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 Rastreio 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 Rastreio 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 2 – 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 PNDP 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 – Adoptar 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 3 – 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 mais elevada 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 4 – 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 extracorporeal.

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





Anexo 6 – 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)
Hipotireoidismo 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 7 – Estudo-piloto da Fibrose Quística



sua referência

data

nossa referência

CD/2013
Ofício-Circular

data

Assunto: Início do Rastreio Nacional da Fibrose Quística

Em nome do Conselho Diretivo, cumpre-me informar que o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, com a colaboração da Associação Nacional da Tuberculose e Doenças Respiratórias e o apoio da Direção Geral de Saúde, vai dar início ao rastreio neonatal da Fibrose Quística em Portugal, já no próximo dia 21 de Outubro.

Este rastreio, para já em fase piloto, tem a sua execução assegurada pela Unidade de Rastreio Neonatal do Departamento de Genética Humana, no âmbito do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce, sendo a primeira extensão do rastreio neonatal a novas doenças, desde 2004.

A Fibrose Quística é já rastreada com sucesso em diversos países, tendo a experiência acumulada demonstrado que, apesar da inexistência de cura, o diagnóstico precoce contribui muito significativamente para uma melhor qualidade de vida destes doentes e menores custos de internamento.

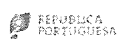
Está assegurado o financiamento da fase piloto do rastreio, em 80.000 doentes, não implicando este novo rastreio alterações significativas de procedimentos relativamente ao que é norma para o atual “teste do pezinho”. Agradecemos a divulgação deste desenvolvimento do programa junto de todas as unidades operativas do SNS onde se efetuam colheitas, para o que anexamos folheto informativo.

Os melhores cumprimentos,

O Presidente do INSA, IP,

Prof. Doutor José Pereira Miguel

Anexo 8 – Estudo-piloto da Drepanocitose



REPÚBLICA PORTUGUESA

INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE

Departamento de Genética Humana e Fibrose Quística

Laboratório de Hematologia e Hematologia

tel: +351 21 411 16 00 fax: +351 21 411 16 01

Porto, 26 de abril de 2021

Assunto: início do rastreio da Drepanocitose no Programa Nacional do Rastreio Neonatal

Exmº(a) Sr.(a) enfermeiro(a) responsável,

Informa-se que o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, vai dar início no próximo mês de Maio ao estudo piloto do rastreio neonatal da Drepanocitose em Portugal.

Este rastreio, para já em fase piloto, tem a sua execução assegurada pela Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética do Departamento de Genética Humana, no âmbito do Programa Nacional de Rastreio Neonatal, sendo uma extensão do rastreio neonatal a mais uma nova doença, desde a integração da Fibrose Quística no rastreio em 2018.

A Drepanocitose é atualmente rastreada com sucesso em diversos países, tendo a experiência acumulada demonstrado que o diagnóstico precoce contribui significativamente para uma melhor qualidade de vida destes doentes, melhores cuidados de saúde e redução dos custos associados.

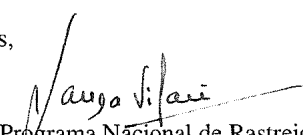
O estudo piloto do rastreio da Drepanocitose será efetuado em 100.000 recém-nascidos, e será implementado de uma forma faseada, numa primeira fase no distrito de Lisboa e Setúbal. O estudo será gradualmente expandido a todo o país, não implicando alterações de procedimentos relativamente ao que é norma para o atual “teste do pezinho”.

Prevê-se a conclusão da fase de estudo piloto no prazo de dois anos.

Agradecemos a divulgação deste desenvolvimento do programa junto de todos os profissionais que efetuam as colheitas para o teste do pezinho, para o que anexamos o respetivo folheto informativo, para entregar aos pais antes do procedimento, que lembramos, é facultativo.

A Associação Portuguesa de Pais e Doentes com Hemoglobinopatias apoia a realização deste estudo.

Os melhores cumprimentos,


pel' A Comissão Executiva do Programa Nacional de Rastreio Neonatal

Anexo 9 – Estudo-piloto da Atrofia Muscular Espinal



Porto, 10 de Fevereiro de 2023

Assunto: Rastreio de Atrofia Muscular Espinal no Programa Nacional do Rastreio Neonatal - início do estudo piloto a todo o país.

Exmo (a) Sr (a) Director (a) da Pediatria,

A Atrofia Muscular Espinal é uma doença neuromuscular rara, hereditária e muito grave que se caracteriza por uma fraqueza muscular progressiva. É atualmente rastreada com sucesso em diversos países, tendo a experiência acumulada demonstrado que o diagnóstico precoce contribui significativamente para uma melhor qualidade de vida destes doentes, melhores cuidados de saúde e redução dos custos associados.

O Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge iniciou em **27 de outubro de 2022** um estudo piloto para rastreio neonatal da Atrofia Muscular Espinal, a nível nacional. Este rastreio é executado pela Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética do Departamento de Genética Humana, no âmbito do Programa Nacional de Rastreio Neonatal (PNRN).

O estudo piloto tem como objetivo avaliar a exequibilidade técnica e organizacional do rastreio da Atrofia Muscular Espinal em Portugal e determinar o seu impacto em termos de saúde pública. Prevê rastrear 100.000 recém-nascidos num período temporal até dois anos e, após a fase inicial, avaliar a viabilidade da integração deste teste no grupo de doenças sistematicamente rastreadas no PNRN.

Este estudo não implica alterações substanciais ao procedimento habitual para o atual “teste do pezinho”, sendo aconselhável que todos os círculos do cartão sejam corretamente preenchidos com sangue.

Agradecemos a divulgação deste desenvolvimento do Programa junto de todos os profissionais que de algum modo estão implicados nas colheitas do “teste do pezinho”, para o que anexamos a informação aos profissionais de saúde, assim como o folheto informativo para ser entregue aos pais antes do procedimento.

O não consentimento para integrar este estudo piloto deve ser registado no respetivo cartão do “teste do pezinho”, para que a pesquisa da Atrofia Muscular Espinal não seja efetuada.

A Associação Portuguesa de Neuromusculares (APN) apoia a execução deste estudo.

Com os melhores cumprimentos,

Coordenadora da comissão Executiva do Programa Nacional de Rastreio Neonatal
Laura Vilarinho, PhD

Centro de Saúde Pública Doutor Gonçalves Ferreira
Rua Alexandre Herculano, 321, 4000-055, Porto, Portugal


TEL +351 223 401 100 FAX +351 223 401 109 EMAIL infoporto@insa.min-saude.pt www.insa.pt

Anexo 10 – Atual Ficha de Rastreio do PNRN

903 Neo Portugal Card
10530102 Rev.AF
Job # 7266123-001.1
02-02-23
First Proof

Note: This PDF form layout is produced to a 1:1 scale. All copy and construction features are shown in their proper position per your specifications. Production variances will result in a potential ± 1/16" (1.6mm) tolerance.

CUSTOMER		EBF
APPROVED <input type="checkbox"/>	NOT APPROVED <input type="checkbox"/>	
SIGNATURE		SIGNATURE
NAME:	REF:10530102	REVISION: AF
DATE:	DATE:	



903™

LOT 7266123/W211

2028-02-28

DGH URN-IN21_06

PROGRAMA NACIONAL DO RASTREIO NEONATAL

Se esta colheita for uma repetição, assinale com uma cruz

Nome da Mãe _____

Endereço _____ C. Postal _____

Localidade _____

Nascimento _____ Idade Gestacional _____ N° Utente da Mãe _____
(Obrigatorio)


Colheita _____ Peso _____ Sexo S N M F Gêmeos 1º 2º 3º

Alimentação - Peito Outra Icterícia Medicção - Qual ? _____

Local de Colheita _____ Distrito _____

COLABORE CONNOSCO no pezinho do bebé pode estar o seu futuro

ENVIAR PARA: INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DOUTOR RICARDO JORGE
Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética
Rua Alexandre Herculano, 321
4000-955 Porto Telef. 223 401 168 / 76 / 70



5202300000001

5202300000001

NOTA: CONSERVE ESTE TALÃO com o bebé até ao momento da realização do teste do seu filho em qualquer local de rastreio neonatal. Não se deve descartar este formulário de rastreio de sangue do bebé e o seu bilhete de identificação de colheita.


Part 1 - 100# White Tag - 4" x 8 1/8" (±1/16") - 101.6mm x 206.37mm
Prints Black Ink & Laser Code 128 Barcodes

Part 2 - 903 Lot W211
4" x 1 7/8" (±1/16")
101.6mm x 47.63mm
Prints Bio Black 586 Ink
Circle size: 12mm ID

903 Neo Portugal Card
10530102 Rev.AF
Job # 7266123-001.1
02-02-23
First Proof

Note: This PDF form layout is produced to a 1:1 scale. All copy and construction features are shown in their proper position per your specifications. Production variances will result in a potential ± 1/16" (1.6mm) tolerance.

CUSTOMER		EBF
APPROVED <input type="checkbox"/>	NOT APPROVED <input type="checkbox"/>	
SIGNATURE		SIGNATURE
NAME:	REF:10530102	REVISION: AF
DATE:	DATE:	



903™

LOT 7266123/W211

2028-02-28

DGH URN-IN21_06

UNIDADE DE RASTREIO NEONATAL, METABOLISMO E GENÉTICA

1 - Proceder à colheita de sangue no calcanhar do bebé entre o 3º dia e o 6º dia de vida (o bebé deverá ter, pelo menos, 48h de alimentação).

2 - Desinfetar o calcanhar do bebé (nunca utilizar analgésicos ou anticoagulantes locais). Se usar álcool, deixar secar bem antes de picar. Se o pé estiver muito frio, aquecer antes de efetuar a colheita.

3 - Picar duas vezes consecutivas, no lado esquerdo ou direito do calcanhar, do bebé.

4 - Deixar formar uma boa gota de sangue no calcanhar e preencher o 1º círculo, se possível de uma só vez. Proceder da mesma forma para os outros 3 círculos.

5 - **Verificar se a outra face do papel de filtro também ficou bem impregnada.** Se não ficou, a colheita não é válida.


6 - Deixar secar à temperatura ambiente, evitando a exposição directa ao sol e outras fontes de calor.


7 - Enviar para a Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética, o mais rapidamente possível após a colheita.

Nota: Não envolver a ficha em papel de estanho ou plástico.

Contactos: Secretariado da Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética – 223 401 168 / 76 / 70

www.diagnosticopecoce.pt





5202300000001

5202300000001

Part 1 Backer
Prints Black Ink

Part 2 Backer
No Print
Tips to back of Part 1 with EBF
glue #1003
indicated in Green

Anexo 11 – 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 12 – 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 13 – 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 de 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 Rastreo 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 14 – IPAC - Acreditação n.º E0015 para Laboratório Clínico concedida pelo Instituto Português de Acreditação

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.

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.

A acreditação foi concedida em 2014-04-17.

O presente Certificado tem o número de acreditação

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 15 – Anexo Técnico de Acreditação n.º E0015



INSTITUTO PORTUGUÊS DE ACREDITAÇÃO

PORTUGUESE ACCREDITATION INSTITUTE
Rua António Gálio, 2-4 2829-513 CAPARICA, Portugal
Tel - 351.212.948.201 Fax +351.212.948.202
acredita@ipac.pt www.ipac.pt

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 16 – PNRR - Folheto informativo e cartaz de divulgação sobre o Programa para pais

06 Obrigatório? / Mandatory?

_O rastreio é obrigatório?
_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. A não realização do rastreio não implica qualquer perda de direitos quer para o bebé quer para os pais.

Colabore connosco
no pezinho do bebé, porque 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
4000-055 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

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
"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 comuta.

- 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.

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

Que doenças se diagnosticam em Portugal com este Programa?
_What diseases are included in the screening panel?
_Presently, 24 inborn errors of metabolism (genetic disorders), congenital hypothyroidism and cystic fibrosis are included.

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

Doenças Hereditárias do Metabolismo
_Das 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

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

um bom desenvolvimento físico e mental. Esta hormona terá de ser fornecida à criança como medicamento diário, o mais cedo possível e em princípio durante toda a vida.

Fibrose Quística.
_Nesta doença uma alteração genética leva a que as secreções que revestem as mucosas sejam muito espessas, dando origem a infeções respiratórias graves, e a perturbações do funcionamento do pâncreas e do tubo digestivo, condicionando a digestão e absorção dos alimentos. O suor destas crianças é salgado, podendo a perda de sal levar a desidratação grave.
_O tratamento consiste principalmente em medidas preventivas das infeções respiratórias, e suplementação alimentar para compensar a insuficiente digestão dos alimentos.

Quando a criança nasce o bebé?
_When the baby is born, how can parents test their child?
_In the maternity, hospital or health centers there are appropriate cards with the filter paper to collect the blood samples.
_To perform the test the parents should take the baby for blood sampling. This has to be done between the third day of life, first choice, or until the sixth day.
_The blood sampling is done from the heel of the baby. The heel is pricked and the blood collected in the filter paper in the card. The blood spot is allowed to dry and after is sent by mail to Newborn Screening Metabolism and Genetics Unit of National Institute of Health, Doutor Ricardo Jorge, IPAC, which are performed all analyzes being one unit accredited by IPAC.

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

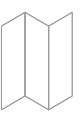
Os pais são avisados dos resultados?
_Um programa deste tipo, com análises gratuitas e abrangendo todos os recém-nascidos, não permite o envio de resultados.
_Os pais só serão contactados se as análises não forem normais ou se houver necessidade de qualquer confirmação laboratorial.
_Se for detectada 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.

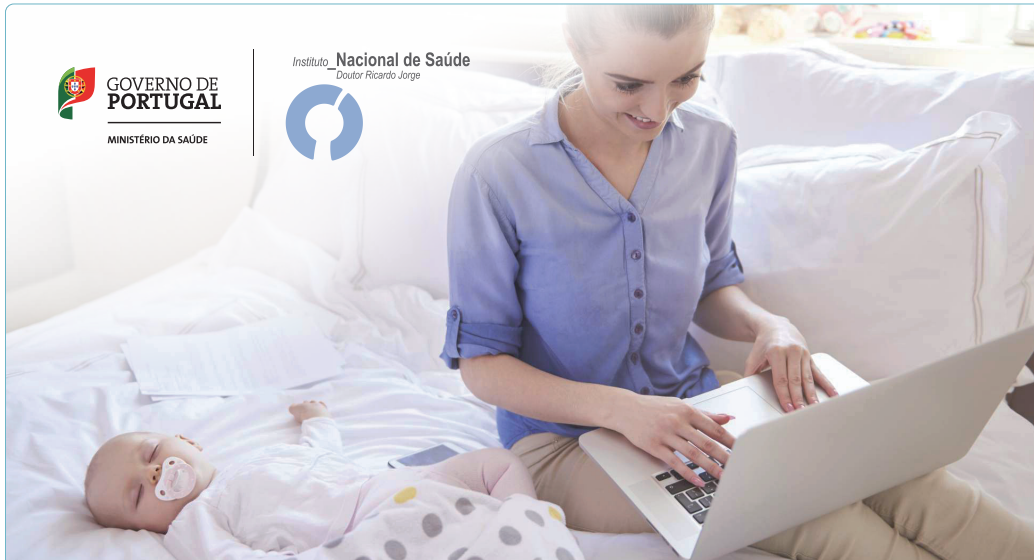
How do parents access the result of test?
_As this National Newborn Program screens all the babies resident in Portugal it is not feasible to send the result individually. The parents will only be contacted in case of abnormal result or if a second sample for laboratory confirmation is needed. If a disorder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

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 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.

Disponível em: http://www.diagnosticoprecoce.org/Inst_R_Jorge_Folheto_Testes_Pezinho_PT_3C.pdf



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



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

Anexo 17 – Folheto Informativo do Rastreio da Atrofia Muscular Espinal

Juntos, pela qualidade de vida dos doentes neuromusculares

Mais Questões?

Esta brochura não substitui as informações que podem, e devem ser prestadas pelo vosso médico ou outros profissionais de saúde.

Caso pretendam, também podem contactar as instituições referenciadas no presente folheto.

Para mais informações:

Programa Nacional de Rastreio Neonatal, utilizando o formulário de contacto disponível nos sites www.insa.pt ou www.diagnostico precoce.pt

Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, (INSA) Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética Rua Alexandre Herculano, 321 • 4000-055 Porto

APN - Associação Portuguesa de Neuromusculares R. do Duque de Loulé, 20 • 4000-324 Porto www.apn.pt



Programa Nacional de Rastreio Neonatal



Rastreio da Atrofia Muscular Espinal



Informação para os pais



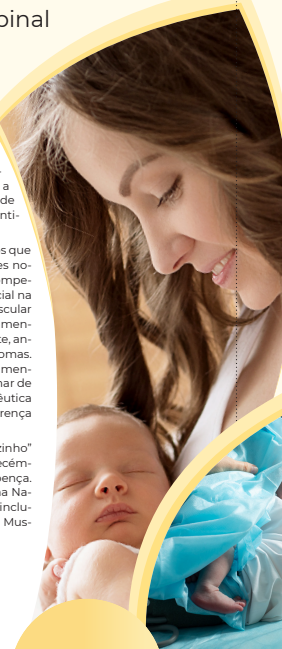
MINISTÉRIO DA SAÚDE

Sobre a Atrofia Muscular Espinal

A Atrofia Muscular Espinal é uma doença neuromuscular, rara, hereditária e muito grave que se caracteriza por uma fraqueza muscular progressiva. Todos os músculos, incluindo os respiratórios, são afetados. A idade de início é variável mas, na maioria dos casos, surge no primeiro ano de vida. Sem tratamento, esta doença ocasiona uma grave incapacidade motora e, em alguns casos, há a impossibilidade de sobrevivência, apesar de todo o apoio multidisciplinar, incluindo ventilação, reabilitação, entre outros.

Nos últimos anos, surgiram medicamentos que vieram modificar o rumo da doença. Estes novos fármacos permitem a aquisição de competências motoras e uma melhoria substancial na qualidade de vida. Dado que a Atrofia Muscular Espinal é uma doença progressiva, o tratamento tem que ser administrado precocemente, antes mesmo de surgirem os primeiros sintomas. O seu diagnóstico precoce, com um seguimento em Centros com consulta multidisciplinar de doenças neuromusculares e uma terapêutica modificadora da doença, farão toda a diferença no acompanhamento a estes doentes.

No sangue colhido para o "teste do pezinho" é possível identificar cerca de 95% dos recém-nascidos em risco de desenvolverem a doença. É por todos estes motivos, que o Programa Nacional de Rastreio Neonatal vos propõe a inclusão do vosso filho no Rastreio da Atrofia Muscular Espinal.



Sobre o Rastreio Neonatal

O Programa Nacional de Rastreio Neonatal realiza, desde 1979, testes de rastreio de doenças raras potencialmente graves em todos os recém-nascidos, o chamado "teste do pezinho". Este teste permite identificar as crianças que sofrem destas doenças, quase sempre genéticas e que devem ser tratadas o mais precocemente possível.

O Programa Nacional de Rastreio Neonatal iniciou o estudo piloto para o rastreio de outra doença genética, a Atrofia Muscular Espinal.

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

Perguntas Frequentes

P: Ainda tenho dúvidas. Onde posso encontrar mais informação sobre esta doença?

R: As associações, nacionais e internacionais, que apoiam os doentes e os seus familiares, fornecem uma excelente informação dirigida a todos os interessados.

P: Não quero participar no rastreio da Atrofia Muscular Espinal. Posso realizar os restantes testes de rastreio?

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

Anexo 18 – Folheto informativo do Rastreio Neonatal da Imunodeficiência Combinada Grave

Mais questões?

Esta brochura não substitui as informações que podem, e devem ser prestadas pelo seu médico e outros profissionais de saúde. Caso pretenda, também pode contactar as instituições referenciadas no presente folheto.

Para mais informações:

Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA)
Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética
Rua Alexandre Herculano, 321, 4000-055 Porto

Para qualquer dúvida pode contactar o Secretariado da Unidade de Rastreio Neonatal, através dos telefones:
223 401 168/ 223 401 176/ 223 401 170

Ou via email: pe@diagnosticoprecoce.pt

Ou site: www.insa.pt ou www.diagnosticoprecoce.pt

Associação Portuguesa de Doentes com Imunodeficiência Primária (APDIP),
www.apdip.pt

International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI),
www.ipopi.org



IPOPI is an international charity registered in the UK (No. 1058005) and IPOPI itself is an international non-profit association registered in Belgium (BE 0761.784.056)

Sobre a Imunodeficiência Combinada Grave

A Imunodeficiência Combinada Grave é uma doença rara, hereditária e grave, em que a criança nasce com um sistema imunológico que não funciona corretamente. Embora pareçam saudáveis quando nascem, as crianças com Imunodeficiência Combinada Grave, são extremamente vulneráveis a infeções graves, potencialmente fatais, que incluem pneumonia, meningite e infeções na corrente sanguínea.

Existe tratamento curativo para a Imunodeficiência Combinada Grave. Atualmente, existem tratamentos que permitem a reconstrução imunológica do doente, como o transplante de medula óssea e a terapia genética. Os bebés que são tratados nos primeiros meses de vida têm uma maior possibilidade de recuperação. Se o diagnóstico e tratamento forem realizados nos primeiros 3 meses e meio de vida, antes de qualquer infeção grave, a taxa de sobrevivência a longo prazo é de 94%.

Daí que, o diagnóstico e tratamento precoces são fundamentais para que as crianças consigam desenvolver um sistema imunológico funcional.

No sangue colhido para o "teste do pezinho" é possível identificar os recém-nascidos em risco de desenvolverem a doença. É por todos estes motivos, que o Programa Nacional de Rastreio Neonatal vos propõe a inclusão do vosso filho no Rastreio da Imunodeficiência Combinada Grave.

É importante salientar que alguns medicamentos que a mãe tome durante a gravidez poderão alterar o resultado do rastreio. De qualquer forma, todos os recém-nascidos com rastreio positivo serão avaliados por equipas especializadas para confirmarem ou excluírem o diagnóstico.



Programa Nacional de Rastreio Neonatal

INFORMAÇÃO AOS PAIS



Rastreio Neonatal da Imunodeficiência Combinada Grave



Sobre o Rastreio Neonatal

O Programa Nacional de Rastreio Neonatal realiza, desde 1979, testes de rastreio de doenças raras potencialmente graves em todos os recém-nascidos, o chamado "teste do pezinho". Este teste permite identificar as crianças que sofrem destas doenças, quase sempre genéticas e que devem ser tratadas o mais precocemente possível.

O Programa Nacional de Rastreio Neonatal iniciou o estudo piloto para o rastreio de outra doença genética, a Imunodeficiência Combinada Grave.

O objetivo é que as crianças identificadas com Imunodeficiência Combinada Grave possam ser encaminhadas para um Centro de Tratamento Especializado desde o seu nascimento, de modo a evitar possíveis infeções fatais, e potenciar uma reconstrução imunológica dos doentes.

Perguntas frequentes

P.: Ainda tenho dúvidas. Onde posso encontrar mais informação sobre esta doença?

R.: As associações, nacionais e internacionais, que apoiam estes doentes e os seus familiares fornecem uma excelente informação dirigida a todos os interessados.

P.: Não quero que o meu filho participe no rastreio da Imunodeficiência Combinada Grave. Posso realizar os restantes testes de rastreio?

R.: Sim. O rastreio neonatal, assim como qualquer dos testes que, dele, fazem parte, é inteiramente voluntário. Se deseja que o seu filho fique de fora do rastreio de Imunodeficiência Combinada Grave, informe o profissional de saúde responsável pela colheita, que tem a obrigação de anotar o seu pedido no respetivo cartão de rastreio. A recusa em participar no rastreio não prejudica os seus direitos, nem o acompanhamento do seu filho pelos serviços de saúde.

Anexo 19 – Protocolo de colaboração entre o INSA e a 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 20 – 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 nº 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 21 – 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 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 congêneres; 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 APFQ 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 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 22 – Protocolo de colaboração entre o INSA e a Associação Portuguesa de Pais e Doentes com Hemoglobinopatias



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 2734/2021, de Sua Excelência o Ministro da Saúde, publicado no *Diário da República* 2.ª série, de 11 de março

e

ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE PAIS E DOENTES COM HEMOGLOBINOPATIAS, adiante designada por **APPDH**, pessoa coletiva n.º 502905409 sita na Av. de Prof. Rui Luís Gomes, nº11 R/C – Dto, 2810-274 Almada representada pela sua Secretária da Direção, Dra. Celeste Bento, com poderes para o ato.

CONSIDERANDO QUE:

- A) É intenção do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P. e da APPDH 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 APPDH, implementar todas as ações relacionadas com o aspeto médico e para-médico e social das Hemoglobinopatias, 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 APPDH 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 APPDH 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.

2. 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.

3. 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

As dúvidas ou omissões deste Protocolo ou dos Acordos Específicos a celebrar serão resolvidas ou preenchidas por documento escrito entre as partes, anexado ao presente Protocolo ou respetivos Acordos Específicos e passarão a fazer parte integrante dos mesmos.

Instituto Nacional de Saúde
Doutor Ricardo Jorge



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.

Lisboa, 29 de fevereiro de 2024

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

(Dr. Fernando de Almeida)

Pelo Presidente da Direção
da APPDH

(Dra. Celeste Bento)



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