

\_título:

# Programa Nacional de Rastreio Neonatal

\_subtítulo

## Relatório 2019

\_edição:  
INSA, IP

\_autores:

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

\_local / data:  
**Lisboa**  
Outubro 2020



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 Rastreamento Neonatal : relatório 2019 / Comissão Executiva do Programa ; Laura Vilarinho, Paula Garcia,  
Paulo Pinho e Costa. - Lisboa : Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP, 2020. - 105 p. : il.

ISBN: 978-989-8794-74-1 (*online*)

© Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP 2020.

---

Título: Programa Nacional de Rastreamento Neonatal: relatório 2019

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

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

Coleção: Relatórios científicos e técnicos

Coordenação editorial: Elvira Silvestre

Composição gráfica: Francisco Tellechea

Lisboa, outubro de 2020

---

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 2019

\_edição:  
INSA, IP

\_autores:

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

\_local / data:  
Lisboa  
Outubro 2020



# Índice

Lista de siglas e abreviaturas .....	4
Índice de tabelas e figuras .....	5
<b>1. Nota introdutória .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Programa Nacional de Rastreio Neonatal .....</b>	<b>11</b>
2.1 Desenvolvimento do Programa .....	13
2.2 Órgãos de Coordenação .....	15
2.3 Painel das doenças rastreadas em 2019 .....	16
2.4 Processo de acreditação de ensaios .....	17
2.5 Novos testes .....	17
2.6 Parcerias internacionais .....	17
2.7 Atividade de divulgação científica .....	18
2.8 Colaboração com associações de doentes .....	18
<b>3. Centros de Referência/Centros de Tratamento .....</b>	<b>21</b>
3.1 Reunião anual .....	23
3.2 Produtos dietéticos com carácter terapêutico .....	24
<b>4. Resultados .....</b>	<b>25</b>
4.1 Rastreio neonatal .....	27
4.2 Doenças Hereditárias do Metabolismo .....	28
4.3 Hipotiroidismo Congénito .....	31
4.4 Fibrose Quística .....	34
4.5 Apreciação global .....	36
4.6 Trabalhos publicados e apresentados em 2019 .....	38
<b>5. Conclusões .....</b>	<b>41</b>
5.1 Eficácia e evolução dos indicadores do Programa .....	43
5.2 Avaliação da satisfação .....	46
5.3 Incidência das doenças rastreadas .....	54
<b>6. Nota final .....</b>	<b>49</b>
<b>7. Publicações científicas .....</b>	<b>53</b>
Anexos .....	63

## Lista de siglas e abreviaturas

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

## Índice de tabelas

Tabela 1 – Marcadores de segundo nível implementados no rastreio neonatal .....	13
Tabela 2 – Composição dos Órgãos de Coordenação do Programa em 2019 .....	15
Tabela 3 – Painel das doenças integradas no PNRN .....	16
Tabela 4 – Instituições Internacionais de Avaliação Externa da Qualidade .....	17
Tabela 5 – Colaborações internacionais no âmbito da I&D e nos Programas de Controlo de Qualidade .....	17
Tabela 6 – Distribuição dos recém-nascidos estudados por distrito e por mês em 2019 .....	27
Tabela 7 – Total de testes de rastreio e de repetições realizados .....	28
Tabela 8 – Doenças Hereditárias do Metabolismo identificados no rastreio neonatal em 2019 .....	29
Tabela 9 – Casos de Hipotiroidismo Congénito rastreados em 2019 .....	32
Tabela 10 – Casos de Fibrose Quística enviados para Centro de Tratamento em 2019 .....	35
Tabela 11 – Distribuição global dos casos rastreados por local de tratamento, 2019 .....	36
Tabela 12 – Incidência anual das doenças rastreadas, 2019 .....	36
Tabela 13 – Número de colheitas para o rastreio neonatal efetuadas nos Hospitais privados (2013-2019) .....	43
Tabela 14 – Indicadores do Programa entre 2010-2019 .....	44
Tabela 15 – Taxa de pedido de segundas amostras ao longo dos últimos anos ( <i>recall rate</i> ) .....	45
Tabela 16 – Incidência global das doenças rastreadas .....	47

## Índice de figuras

Figura 1– Algoritmo utilizado no rastreio neonatal do Hipotiroidismo Congénito .....	31
Figura 2 – Algoritmo utilizado no rastreio da Fibrose Quística em Portugal .....	34
Figura 3 – Idade do recém-nascido na altura da colheita (2014-2019) .....	37
Figura 4 – Número de dias decorridos desde a colheita até à receção no secretariado do Laboratório (2014-2019) .....	37
Figura 5 – Média da idade do recém-nascido na altura da comunicação de resultados positivos (1981-2019) .....	38
Figura 6 – Número de nascimentos <i>versus</i> recém-nascidos estudados desde o início do Programa .....	43
Figura 7 – Número de consultas de resultados na <i>internet</i> .....	45
Figura 8 – Página para visualização dos resultados no <i>website</i> do INSA .....	45
Figura 9 – Avaliação do grau de satisfação dos utilizadores do PNRN .....	46



1

# Nota introdutória



O Programa Nacional de Rastreio Neonatal venceu mais um ano e continua a merecer a confiança dos Portugueses. Num processo contínuo de melhoria e inovação, o objetivo foi mais uma vez atingido. Nasceram projetos, de parcerias com a sociedade civil, que amadurecem e se concretizam, confirmando a jovialidade deste programa. Este ano destacamos dois eventos: as comemorações dos 40 anos e uma distinção honorífica.

Em 14 de maio de 1979 recebemos o 1º *Guthrie card* com amostra de sangue para rastreio neonatal da Fenilcetonúria, que foi colhida na Maternidade Júlio Dinis. Com o intuito de assinalar esta data, organizamos um *Simposium* na Biblioteca Almeida Garrett no Porto, para partilhar os desafios e resultados do “Teste do Pezinho” ao longo dos 40 anos de existência.

Neste encontro foram abordados vários temas nomeadamente o “Rastreio Neonatal na Europa”, para o qual convidamos o coordenador do Programa da Suécia e o vice-presidente da *International Society for Neonatal Screening* que de uma forma global apresentou os Programas de Rastreio Neonatal existentes na Europa.

O Dr. Vaz Osório fez uma resenha histórica dos desafios da implementação do Programa no nosso país a par do Doutor Jacinto de Magalhães, referindo os grandes obstáculos que enfrentaram na altura devido ao facto de serem rastreadas Doenças Raras que a maioria desconhecia. As responsáveis de três dos Centros de Tratamento de Referência, Prof.ª Doutora Esméralda Martins (Doenças Hereditárias do Metabolismo), Prof.ª Doutora Celeste Barreto (Fibrose Quística) e Dr.ª Lurdes Sampaio (Hipotireoidismo Congénito) apresentaram os seus resultados ao longo destes anos. Para finalizar, tivemos a par-

ticipação da Associação Portuguesa de Fenilcetonúria e outras Doenças Hereditárias do Metabolismo Proteico (APOFEN) que partilhou a experiência de doentes que foram rastreados e que estão integrados na sociedade com um tipo de vida análoga aos seus pares. Para fechar a sessão procedeu-se à assinatura de um protocolo entre o INSA e a APOFEN.

Como forma de reconhecimento da qualidade do trabalho que tem sido prestada por todos os intervenientes deste Programa, desde os profissionais dos Centros onde se efetuam as colheitas (o pessoal de enfermagem dos Cuidados de Saúde primários têm sido um forte alicerce na organização do “teste do pezinho”) até aos dos Centros de Tratamento, no Dia Mundial da Saúde, o **Ministério da Saúde concedeu ao Programa Nacional de Rastreio Neonatal “Teste do Pezinho” a Medalha de Serviços Distintos – Grau Ouro.**

Parabéns a todos!

A Comissão Executiva do Programa

*Laura Vilarinho*

*Paula Garcia*

*Paulo Pinho e Costa*



2

# Programa Nacional de Rastreamento Neonatal



## 2.1 Desenvolvimento do Programa

O Programa Nacional de Rastreio Neonatal (PNRN) foi criado por iniciativa do Doutor Jacinto de Magalhães. Inicialmente compreendeu o rastreio da Fenilcetonúria em 1979 e posteriormente, em 1981, o do Hipotiroidismo Congénito.

Em 2006 procedeu-se à ampliação do painel das doenças rastreadas do PNRN a nível nacional e em 2008 já eram rastreadas sistematicamente 25 patologias.

Ao longo dos últimos anos tem-se procedido à implementação do doseamento de **marcadores de segundo nível** (*2nd tier tests*), na amostra de sangue do rastreio neonatal, por técnica de HPLC-MS/MS, nomeadamente no diagnóstico diferencial das tirosinémias, das acidúrias metilmalónica e propiónica, dos défices da síntese de cobalamina e das homocistinúrias, para uma redução dos falsos positivos e consequentemente uma diminuição de pedido de repetição do teste (*recall rate*) ([Tabela 1](#)).

Em dezembro de 2018 houve a nota interna da Secretária de Estado da Saúde Doutora Raquel Duarte do Ministério da Saúde que aprovou a

inclusão do rastreio da Fibrose Quística no painel das doenças rastreadas no âmbito do PNRN ([Anexo 1](#)).

Os Despachos n.ºs 3653/2016 e 6669/2017 designaram os **Centros de Referência Nacional de Tratamento das Doenças Hereditárias do Metabolismo e da Fibrose Quística** ([Anexos 2 e 3](#)), para onde são orientados os casos positivos.

Desde 2015, é praticado o rastreio neonatal alargado e da Drepanocitose, por solicitação de Centros Clínicos de países africanos, Angola e Moçambique.

Encontra-se em decisão final a proposta, a apresentar ao Ministério da Saúde, que visa a **implementação de um estudo-piloto para o rastreio neonatal da Drepanocitose em Portugal**. Os pressupostos desta proposta basearam-se nos seguintes factos: 1) o diagnóstico precoce da Drepanocitose está já implementado em vários países; 2) foi internacionalmente demonstrado que a profilaxia e terapêutica precoces, bem como a informação/educação dos cuidadores, podem reduzir a mortalidade e morbilidade grave associadas a esta patologia; 3) registos nacionais perspetivam o nascimento de pelo menos

Tabela 1 – Marcadores de segundo nível implementados no rastreio neonatal.

Doença	Implementado	Marcador Primário	Marcador Secundário
Tirosinemia tipo 1	2006	Tirosina	Succinilacetona
Acidurias Propiónica/Metilmalónica	2017	Propionilcarnitina (C3)	Ácido Metilmalónico Ácido 3-hidroxi-propiónico Propionilglicina
Défices de Cobalamina (Cbl C/D)	2017	Propionilcarnitina (C3) Metionina	Ácido Metilmalónico Homocisteína total
Homocistinúria Clássica	2017	Metionina	Homocisteína total
Acidúria Isovalérica	2017	Isovaleril/ 2-metilbutirilcarnitina (C5)	Isovalerilcarnitina 2-metilbutirilcarnitina Pivaloilcarnitina

15 crianças/ano com Drepanocitose; 4) o número crescente de imigrantes oriundos de países com elevada prevalência desta patologia poderá contribuir para um aumento deste número. Os objetivos deste estudo piloto seriam: 1) a determinação da incidência real da Drepanocitose no nosso país; 2) a otimização de técnicas e formação de recursos humanos que permitam efetuar este rastreio de forma sistemática; 3) a avaliação da estratégia de rastreio proposta, de forma a iniciar o rastreio neonatal da Drepanocitose a nível nacional com uma estratégia adequada, testada e adaptada à população portuguesa.

Em 2019, foi exarado o Despacho n.º 7276/2019 (Anexo 4), substituindo o anterior Despacho n.º 752/2010 (Anexo 5), que revê o Programa Nacional do Diagnóstico Precoce (PNDP) e aprova o Programa Nacional do Rastreio Neonatal (PNRN), determinando a sua implementação pelo Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P. A alteração da designação para PNRN, veio clarificar o âmbito deste Programa no sentido de se tornar evidente que se trata de um rastreio no período neonatal, uniformizando a designação internacional de *neonatal screening*.

No dia 5 de abril, o Ministério da Saúde, em sessão comemorativa do Dia Mundial da Saúde 2019, distinguiu 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. A cerimónia decorreu na Estufa Fria em Lisboa (Anexo 6).

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



Da direita para a esquerda: Dr. Fernando de Almeida (Presidente do Conselho Diretivo do INSA e do PNRN), Sra. Ministra da Saúde, Doutora Marta Temido, Prof.ª Doutora Laura Vilarinho (Coordenadora da Comissão Executiva do PNRN), Doutora Zita Magalhães (esposa do falecido Prof. Doutor Jacinto de Magalhães), Dr.ª Cristina Abreu Santos (Vogal do Conselho Diretivo do INSA).



Diploma que concede a Medalha de Serviços Distintos – Grau Ouro ao Programa “Teste do Pezinho”.

presentes diversas entidades nacionais (Ministério da Saúde, Direção-Geral da Saúde, Administração Regional de Saúde do Norte e Câmara Municipal do Porto), amigos e funcionários. Nesta sessão foi assinado um protocolo entre o INSA e a Associação Portuguesa de Fenilcetonúria e outras Doenças Hereditárias do Metabolismo Proteico (APOFEN) (Anexo 7).

## 2.2 Órgãos de Coordenação

Os Órgãos de Coordenação do PNRN foram sendo objeto de vários despachos ao longo do tempo:

O Despacho n.º 752/2010 estabelece o regulamento do Programa e os Órgãos de Coordenação do PNRN, compostos pelo Presidente (por inerência, o Presidente do Conselho Diretivo do INSA), uma Comissão Executiva e uma Comissão Técnica Nacional.

O Despacho n.º 4502/2012 ([Anexo 8](#)), atualizado pelo Despacho n.º 7352/2015 ([Anexo 9](#)), nomeiam os Órgão de Coordenação. O Despacho 7276/2019, revê o PNNDP, renomeia-o de PNRN e amplia a composição da Comissão Técnica Nacional. Aguarda-se nomeação dos atuais Órgãos de Coordenação do PNRN ([Tabela 2](#))

**Tabela 2 – Composição dos Órgãos de Coordenação do Programa em 2019**

Presidente	Fernando de Almeida, MD
Comissão Técnica Nacional	Alberto Caldas Afonso, MD, PhD Henrique de Barros, MD, PhD João Videira Amaral, MD, PhD Maria do Céu Machado, MD, PhD Rosa Arménia Campos, MD Rui Vaz Osório, MD
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 braço laboratorial do PNRN. Funciona no Centro de Saúde Pública Doutor Gonçalves Ferreira do Instituto Nacional Doutor Ricardo Jorge, no Porto e está integrada no Departamento de Genética Humana do INSA. É composta fundamentalmente pelo Laboratório Nacional de Rastrear, Laboratório de Genética Bioquímica e o Laboratório de Genética Molecular e Celular.

Nesta Unidade, para além do rastreio neonatal dos bebés nascidos em Portugal (cerca de 350 recém-nascidos/dia), efetua-se a confirmação bioquímica/enzimática e molecular das patologias rastreadas nos casos identificados. Esta Unidade laboratorial dedica-se também à investigação e diagnóstico a nível nacional de muitas Doenças Raras, nomeadamente mais de 600 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 2019

As doenças sistematicamente rastreadas constituem um painel de 26 patologias: o Hipotiroidismo Congénito a Fibrose Quística e as 24 Doenças Hereditárias do Metabolismo ([Tabela 3](#)).

**Tabela 3** –Painel das doenças integradas no PNRN.

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

## 2.4 Processo de acreditação de ensaios

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

A Unidade de Rastreio Neonatal é auditada segundo a norma de acreditação para laboratórios clínicos, NP EN ISO 15189. A primeira auditoria de 2019 foi interna e realizou-se no dia 23 de janeiro e a segunda foi externa, efetuada pelo IPAC e realizou-se no dia 3 de maio.

Foi acreditado o processo laboratorial de rastreio neonatal de FQ, iniciado em 2018, e manteve-se a acreditação no âmbito do rastreio neonatal do HC (edição n.º 4, emitido a 29 de outubro de 2019 – Anexo 10).

Esta acreditação, é o reconhecimento da competência técnica da URN para realizar os testes genéticos (Anexo 1).

Os ensaios qualitativos e quantitativos praticados na URN mantiveram a avaliação externa da qualidade por outras instituições reconhecidas internacionalmente (Tabela 4).

## 2.5 Novos testes

No decorrer do ano de 2019 não houve implementação de novos testes, embora tivessem ocorrido ajustes de *cut-offs*, no sentido da contínua melhoria do Programa.


## 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 4 – Instituições Internacionais de Avaliação Externa da Qualidade.

Programas	Entidades promotoras
CDC – <i>Newborn Screening Quality Assurance Program – Proficiency testing</i>	Center for Disease Control and Prevention
CDC – <i>Newborn Screening Quality Assurance Program – Control Quality</i>	Center for Disease Control and Prevention
NEQAS – <i>National External Quality Assessment Scheme</i>	The United Kingdom National External Quality Assessment Scheme – UK NEQAS.
ERNDIM – <i>Quality assurance in laboratory testing for IEM</i>	European Research Network for Evaluation and Improvement of Screening Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Metabolism

Tabela 5 – Colaborações internacionais no âmbito da Investigação e Desenvolvimento e nos Programas de Controlo de Qualidade.

Tipo de rede	Designação	Entidade promotora/organizadora	Ano de início
Comision de Diagnóstico Perinatal	SEQC	Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular	2010
	"DESSENDAR – DEScobrir, VENcer as Doenças rARas",	Programa Operacional NORTE2020 (NORTE-46-2015-03)	2017

## 2.7 Atividade de divulgação científica

No âmbito do PNRN foram efetuadas palestras de esclarecimento sobre o rastreio neonatal destinadas a enfermeiros, professores e alunos do ensino secundário. Foram ainda realizadas visitas de estudo de alunos do ensino secundário e de alunos do programa “Ciência Viva” à Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética.

Na sequência da divulgação do PNRN, tiveram lugar as ações de formação “Um Dia com o Diagnóstico Precoce” nos 17 de abril (19ª edição) e 16 de outubro (20ª edição) (Anexo 12). Estas ações de formação tem como população-alvo profissionais de saúde de algum modo envolvidos no PNRN. Têm por objetivo aprofundar conhecimentos de toda a dinâmica que rodeia o rastreio. Os programas pretendem ser abrangentes e envolver também questões práticas. São focados temas tão diversos como o circuito percorrido pelas fichas desde a sua colheita até à chegada ao INSA, o organigrama do PNRN, as patologias rastreadas, entre outros assuntos. Estas ações de formação mantêm-se como um ponto de encontro profícuo entre os profissionais de saúde e o laboratório e são um fator de promoção do PNRN.

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

Com o intuito de informar e incentivar os pais a confirmar a receção da ficha de rastreio no Labo-

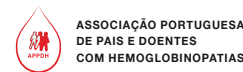
ratório e o resultado do “Teste do Pezinho” no website [www.diagnosticoprecoce.pt](http://www.diagnosticoprecoce.pt), são distribuídos cartazes alusivos a este assunto (Anexo 14).

## 2.8 Colaboração com Associações de Doentes

No ano de 2019, foi elaborado um protocolo de colaboração entre o INSA e a APOFEN (Anexo 15).

O Programa tem dado a sua contribuição técnico-científica a diversas Associações de Doentes, sempre que solicitado, nomeadamente às seguintes:

- Associação Portuguesa de pais e doentes com hemoglobinopatias (APPDH) [www.appdh.org.pt](http://www.appdh.org.pt)



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

Presidente da Direção – Sr. Manuel Pratas

- Associação Portuguesa de Fenilcetonúria e outras Doenças Hereditárias do Metabolismo Proteico (APOFEN) [www.apofen.pt](http://www.apofen.pt)



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

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

Presidente da Direção – Dr.ª Elisabete Almeida

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



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

Presidente da Direção – Dr. Paulo Sousa Martins

- Associação Portuguesa de Fibrose Quística (APFQ) [www.apfq.pt](http://www.apfq.pt)



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

Presidente da Direção – Dr. Herculano Rocha



3

## Centros de Referência/ Centros de Tratamento



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

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

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

### 3.1 Reunião anual

A habitual reunião anual da Comissão Executiva do PNRN com os Centros de Referência/Tratamento não se realizou no ano de 2020, apesar de convocatória programada para dia 1 de abril em Coimbra. Este facto deveu-se ao estado de emergência nacional entretanto declarado devido à pandemia da COVID-19.

A confirmação e discussão individual dos casos foi efetuada por via digital com os respetivos Centros de Tratamento.

Durante o ano de 2019, foram rastreadas **87.364** recém-nascidos e diagnosticados **85** casos positivos. Comparativamente ao ano anterior, foram rastreados mais 540 recém-nascidos e no total diagnosticados mais **17** casos (85 *versus* 68). Foi discutido o seguimento clínico das crianças afetadas.

#### I – Doenças Hereditárias do Metabolismo

Atendendo à complexidade e diversidade das Doenças Hereditárias do Metabolismo, foram analisados os resultados dos estudos bioquímicos e moleculares efetuados no âmbito da confirmação diagnóstica dos **35** doentes detetados. Os Centros de Tratamento complementaram a informação apresentando os aspetos clínicos dos RN com atualização do *follow-up*. Foram revistos os **5** casos de causa materna, detetados através de alterações bioquímicas no rastreio do RN.

## II – Hipotiroidismo Congénito

Foram detetados 42 casos sugestivos de Hipotiroidismo Congénito, para além de três Hipotiroidismos transitórios.

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

### 3.2 Produtos dietéticos com carácter terapêutico

Os RN rastreados com aminoacidopatias e acidurias orgânicas beneficiam da comparticipação total de misturas de aminoácidos que complementam a sua alimentação, tornando-a mais completa e diminuindo os riscos de défices nutricionais associados a regimes restritivos hipoproteicos. Assim, o Despacho n.º 14319/2005 (2ª série), publicado no *Diário da República* n.º 123, de 29 de junho, definiu os erros congénitos do metabolismo e estabeleceu os produtos dietéticos que, com carácter terapêutico, são indicados para satisfazer as necessidades nutricionais destes doentes.

O Despacho n.º 25822/2005 (2ª série), de 15 de dezembro, alterado pelo Despacho n.º 4326/2008 (2ª série) de 23 de janeiro, publicou os centros de tratamento prescritores e a gratuitidade dos produtos quando prescritos nos mesmos ([Anexo 16](#)).

A consulta de Nutrição do Centro Hospitalar e Universitário do Porto continua a ser responsável pela gestão, a nível nacional, do sector de distribuição de produtos dietéticos hipoproteicos, com-

participados pelo Ministério da Saúde, para todas as DHM que deles necessitem. A Lista de Produtos Dietéticos com Carácter Terapêutico pode ser consultada em:

<https://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/alimentos-destinados-a-uma-alimentacao-especial.aspx>

A larga maioria dos doentes beneficiados são provenientes do PNRN.

# 4

## Resultados



## 4.1 Rastreio neonatal

Na Unidade de Rastreio Neonatal em 2019, foram estudados **87.364** recém-nascidos, com a seguinte distribuição temporal e regional (**Tabela 6**).

No âmbito do rastreio neonatal, foram ainda efetuados mais **891** estudos a bebés nascidos no estrangeiro, nomeadamente em países africanos, Angola e Moçambique, que foram contratualizados com Centros Médicos desses países. Muitos daqueles estudos incluíram o rastreio de Anemia das Células Falciformes (**330**), devido à alta incidência desta doença nessas regiões.

Os distritos de Lisboa, Porto, Setúbal e Braga mantêm-se os distritos com maior taxa de natalidade, destacando-se Lisboa com cerca de 30%. Desde 2017, que se tem verificado um acréscimo anual da taxa de natalidade. Os distritos de Bragança, Castelo Branco, Guarda, Portalegre e Vila Real são os distritos com menor número de nascimentos (menos do que 1000 por ano). Em média registaram-se 7.280 nascimentos por mês. Como vem sendo hábito, o número de recém-nascidos rastreados no segundo semestre foi superior em 3.088 ao semestre anterior (42.138 *versus* 45.226).

Para além das amostras de rastreio dos recém-nascidos, foram recebidas mais **2.475** amostras

**Tabela 6** – Distribuição dos recém-nascidos estudados por distrito e por mês em 2019.

Distrito	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Total
Aveiro	441	326	324	349	382	306	386	381	396	469	340	342	4 442
Beja	102	85	74	87	78	72	94	98	98	122	85	77	1 072
Braga	614	494	454	498	580	492	601	607	639	604	524	527	6 634
Bragança	75	34	60	45	72	40	56	65	55	55	34	38	629
Castelo Branco	70	62	65	83	70	64	89	72	79	82	66	61	863
Coimbra	348	310	284	277	301	260	321	285	301	376	266	276	3 605
Évora	126	80	90	97	111	77	102	107	102	97	87	97	1 173
Faro	451	308	323	362	389	317	418	404	352	429	346	334	4 433
Guarda	66	43	56	60	72	53	70	71	49	63	50	44	697
Leiria	287	225	240	212	275	203	272	323	322	271	299	236	3 165
Lisboa	2 442	1 909	2 068	2 119	2 244	1 975	2 351	2 227	2 198	2 618	2 100	2 030	26 281
Portalegre	61	51	56	48	60	46	35	52	54	49	53	56	621
Porto	1 445	1 141	1 228	1 231	1 369	1 141	1 432	1 347	1 343	1 521	1 296	1 207	15 701
Madeira	201	146	148	141	158	148	167	145	164	177	150	150	1 895
Açores	232	149	157	149	180	123	220	183	170	191	194	156	2 104
Santarém	229	219	175	232	218	207	214	225	264	253	215	210	2 661
Setúbal	634	485	477	512	600	525	565	595	588	701	568	473	6 723
Viana do Castelo	153	91	134	98	114	109	151	132	132	146	119	110	1 489
Vila Real	86	88	62	79	83	75	101	89	81	96	75	75	990
Viseu	228	169	167	168	194	160	185	191	211	196	166	151	2 186
<b>Total PT</b>	<b>8 291</b>	<b>6 415</b>	<b>6 642</b>	<b>6 847</b>	<b>7 550</b>	<b>6 3938</b>	<b>7 830</b>	<b>7 599</b>	<b>7 598</b>	<b>8 516</b>	<b>7 033</b>	<b>6 650</b>	<b>87 364</b>

que dizem respeito às segundas amostras solicitadas pelos motivos apresentados na [Tabela 7](#). Nesta tabela podemos observar que a maioria destas amostras (64,4%) se deve à grande prematuridade dos recém-nascidos estudados (idade gestacional <30 Semanas e/ou um peso <1.500 gr).

Conforme protocolo aprovado em 2014 para o rastreio do Hipotireoidismo Congénito a estes bebés, considerando a imaturidade no seu eixo hipotálamo-hipofisário, estes devem efetuar três colheitas, para evitar falsos negativos no rastreio. Assim, o protocolo para rastreio do Hipotireoidismo Congénito nos grandes prematuros inclui a avaliação da TSH entre o 3º e o 6º dia de vida, uma segunda colheita após 2 semanas e uma terceira colheita às 4 semanas.

As amostras inadequadas englobam aquelas em que o sangue é insuficiente para análise ou em que algo aconteceu com o acondicionamento ou com o transporte até à sua receção na URN. As restantes repetições foram solicitadas devido ao facto de serem casos com valores ligeiramente alterados ao rastreio e no qual foi necessário uma 2ª amostra para esclarecer o resultado inicial do marcador dessa doença.

## 4.2 Doenças Hereditárias do Metabolismo

Este ano foram diagnosticados 35 recém-nascidos com Doenças Hereditária do Metabolismo, conforme referido na [Tabela 8](#), sendo 54,3% do género feminino. Nesta tabela é apresentada também a distribuição por distrito/região, e o respetivo Centro de Tratamento. Através do rastreio neonatal, para além destes casos, foram ainda identificados 5 casos de mães com Doença Hereditária do Metabolismo.

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

Este ano a incidência encontrada para as DHM rastreadas foi de **1:2.496**.

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

**Tabela 7** – Total de testes de rastreio e de repetições realizados em 2019.

Total de testes de rastreio	Motivos das repetições					Total de amostras analisadas
	Amostras inadequadas (sangue insuficiente ou molhadas)	Alteração dos marcadores (Doenças Hereditárias do Metabolismo)	Alteração do marcador (Hipotireoidismo Congénito)	Alteração dos marcadores (Fibrose Quística)	Prematuridade (âmbito do protocolo)	
87.364	461	77	75	267	1595	89.839

**Tabela 8 – Doenças Hereditárias do Metabolismo identificados no rastreio neonatal em 2019.**

N.º	Patologia	Distrito	Centro de Tratamento	Início Tratamento	Data Nascimento	Sexo
1	Hiperfenilalaninemia moderada	Braga	CHUP- CMIN	2x	18/12/2018	M
2	MCAD	MCAD	CHLN-HSM	12	17/01/2019	M
3	MAD	Porto	CHSJ-HSJ	10	15/02/2019	F
4	MCAD	Lisboa	CHLN-HSM	12	20/02/2019	M
5	PKU	Coimbra	CHUC-HP	8	28/02/2019	F
6	MCAD	Leiria	CHUC-HP	2x	02/03/2019	F
7	MCAD	Évora	CHLN-HSM	12	07/04/2019	M
8	PKU	Lisboa	CHLC-HDE	15	17/04/2019	F
9	MCAD	Coimbra	CHUC-HP	8	09/05/2019	F
10	MCAD	Faro	CHLN-HSM	9	12/05/2019	F
11	MCAD	Lisboa	CHLN-HSM	6	23/05/2019	F
12	PKU	Viseu	CHUC-HP	15	03/06/2019	M
13	Homocistinúria clássica	Braga	CHUP- CMIN	22	20/06/2019	M
14	VLCAD	Bragança	CHSJ-HSJ	10	01/07/2019	M
15	MCAD	Porto	CHSJ-HSJ	18	25/07/2019	M
16	MCAD	Lisboa	CHLC-HDE	9	28/07/2019	M
17	Hiperfenilalaninemia moderada	Braga	CHUP- CMIN	2x	01/08/2019	M
18	Hiperfenilalaninemia moderada	Porto	CHSJ-HSJ	2x	02/08/2019	M
19	Leucínose	Leiria	CHUC-HP	10	02/08/2019	
20	MCAD	Lisboa	CHLN-HSM	11	05/08/2019	M
21	MCAD	Leiria	CHUC-HP	8	18/08/2019	M
22	MCAD	Faro	CHLN-HSM	10	18/08/2019	F
23	PKU	Aveiro	CHSJ-HSJ	17	11/09/2019	M
24	PKU	Lisboa	CHLC-HDE	12	05/10/2019	F
25	MCAD	Beja	CHLN-HSM	6	16/10/2019	F
26	MCAD	Beja	CHLN-HSM	4	20/10/2019	F
27	AMM (MUT-)	Coimbra	CHUC-HP	16	09/11/2019	F
28	Leucínose	Castelo Branco	CHUC-HP	11	09/11/2019	F
29	MCC	Porto	CHUP- CMIN	10	15/11/2019	F
30	PKU	Portalegre	CHLN-HSM	9	19/11/2019	F
31	MCAD	Porto	CHSJ-HSJ	4	23/11/2019	F
32	MCAD	Beja	CHLN-HSM	4	06/12/2019	F
33	Cbl C	Lisboa	CHLN-HSM	9	17/12/2019	F
34	Acidúria propiónica	Porto	CHSJ-HSJ	6	21/12/2019	F
35	MCAD	Beja	CHLN-HSM	8	22/12/2019	M

CHSJ-HSJ: Centro Hospitalar Universitário de São João - Hospital de São João; CHLN-HSM: Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria; CHLC-HDE: Centro Hospitalar Lisboa Central – Hospital Dona Estefânia; CHUP-CMIN: Centro Hospitalar Universitário do Porto – Centro Materno Infantil do Norte; CHUC-HP: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospital Pediátrico.

As três hiperfenilalaninemias moderadas referidas na **Tabela 8** são casos que ao rastreio e posteriormente na amostra de confirmação revelaram valores de fenilalanina  $>150\mu\text{M}$  e  $<360\mu\text{M}$ , assim como, uma razão de fenilalanina/tirosina superior a 1,5. Estes bebés são enviados aos respetivos Centros de Referência para avaliação. Se nos controlos periódicos e após a diversificação alimentar com conseqüente aumento do aporte proteico se verificar que os valores de fenilalanina são superiores a  $360\mu\text{M}$  (6 mg/dL), estes bebés são considerados Fenilcetonúricos e iniciam tratamento com baixo teor em fenilalanina.

O défice de MCAD, doença da  $\beta$ -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos, compreendeu **48,6%** da amostra, foi identificado em 17 dos 35 casos positivos, mantendo-se como a patologia mais comum entre as DHM rastreadas. Em quatro casos, os recém-nascidos tinham outro irmão com a mesma patologia.

Três RN estavam internados na altura do diagnóstico (casos 19, 28 e 34) e não tivemos conhecimento de nenhum bebé rastreado falecido.

Nos doentes em que o data de início de tratamento na **Tabela 8** é referida como “2x” correspondem aqueles em que o tratamento só foi iniciado após confirmação do diagnóstico numa segunda colheita de sangue.

Durante este ano tivemos um caso falso positivo de Doença Hereditária do Metabolismo no rastreio neonatal. Tratou-se de um recém-nascido do sexo feminino, internado no Centro Hospitalar entre Douro e Vouga, com um valor de fenilalanina ao 5º dia de vida de 8,7mg/dL (VR $<2,5\text{mg/dL}$ ). Na amostra de confirmação o valor de fenilalanina foi 1mg/dL, não se confirmando o quadro de Fenilce-

tonúria. Perante este resultado, foi confirmada a identidade da ficha e pedida nova repetição, que confirmou a normalidade dos valores. A investigação posterior revelou que se tratava de uma forma grave de toxoplasmose congénita, medicada com antibioterapia. É conhecido que o *Toxoplasma gondii* produz D-fenilalanina (D-Phe), que se pode confundir analiticamente com a L-fenilalanina de produção humana. A explicação seria de que o aumento de Phe no RN se deveu à D-Phe produzida pela bactéria em circulação e que desapareceu no decorrer da terapia instituída.

Gaskell EA, Smith JE, Pinney JW, Westhead DR, McConkey GA (2009) A Unique Dual Activity Amino Acid Hydroxylase in *Toxoplasma gondii*. PLoS ONE 4(3): e4801.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004801>

### ***Falsos positivos de causa materna***

Este ano foram identificados cinco casos falsos positivos de rastreio neonatal devido a alterações metabólicas secundárias no RN e que levaram ao diagnóstico de cinco mães com DHM: duas com défice de 3-metilcrotonilcarboxilase, duas com défice de vitamina B12 e uma com défice do transportador de carnitina (CUD).

Estes casos foram orientados para a consulta de DHM de adultos.

### 4.3 Hipotiroidismo Congénito (HC)

O rastreio de HC é executado utilizando a TSH como marcador primário. Para casos com valores superiores ao *cut-off* de 10mU/L realiza-se um *second-tier test* determinando a T4 total (tiroxina). Nos casos em que o valor de T4 total é superior ao valor de referência (9,5µd/dL), o utente é considerado normal. Caso contrário, é solicitada uma nova amostra de sangue para avaliação, como procedemos nos casos com TSH entre 20 - 40mU/L.

Nos casos em que a TSH presente ao rastreio um valor superior a 40mU/L o doente é encaminhado de imediato para um Centro de Tratamento.

Na **Figura 1** encontra-se representado o algoritmo atualmente utilizado no rastreio neonatal do Hipotiroidismo Congénito.

Este ano foram identificados 42 casos de Hipotiroidismo Congénito.

Na **Tabela 9** é apresentada a distribuição por distrito/região, Centro de Tratamento assim como os valores de TSH e T4 total ao rastreio.

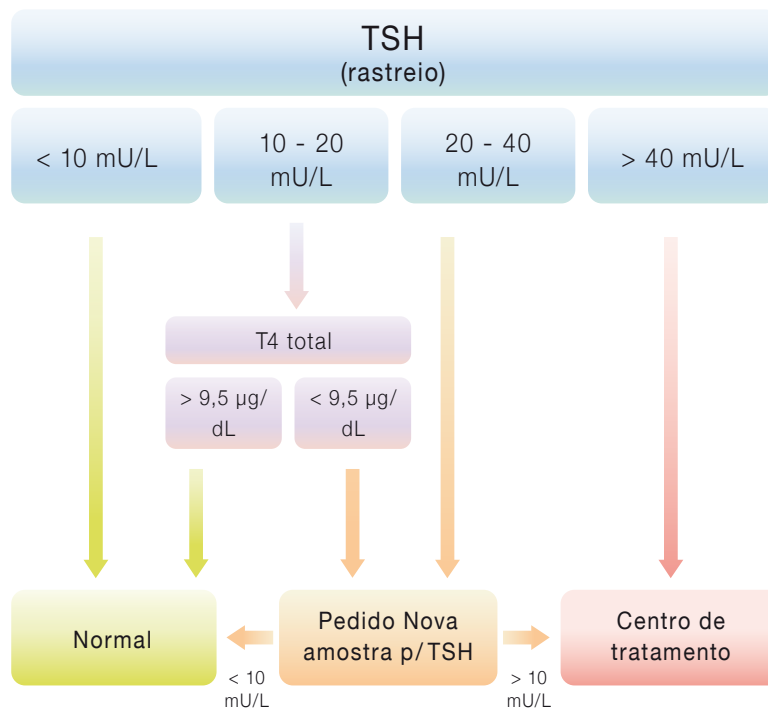


Figura 1 – Algoritmo utilizado no rastreio neonatal do Hipotiroidismo Congénito.

Tabela 9 – Casos de Hipotiroidismo Congénito rastreados em 2019.

N.º	Distrito/Região	Centro de tratamento	TSH neonatal N: <10mU/L	T4 total neonatal N: >9,5µg/dL	Data Nascimento	Sexo	Idade de início de tratamento (dias)
1	Setúbal	CHLN-HSM	17,7/ 10,9	12,4/ 11,4	29-11-2018	M	2X
2	Lisboa	CHLN-HSM	26,2/ 5,3	13,4/ 6,2	18-12-2018	F	2X
3	Lisboa	CHLN-HSM	235,3	3,6	21-12-2018	M	13d
4	Porto	CHGE-HG	54,1	5,3	01-02-2019	M	5d
5	Açores	HDES (Açores)/CHLN-HSM	30,3/14,4/13,1	12,4/10,7/9,3	01-02-2019	F	2X
6	Lisboa	CHLN-HSM	13,9/ 62,3	15,7/4,9	04-02-2019	M	2X
7	Bragança	CHSJ-HSJ	33,6/19,1/18,0	10,4/13,6	05-02-2019	F	2X
8	Coimbra	CHUC-HP	18,2/14,7	20,4/14,0	06-02-2019	M	2X
9	Lisboa	CHLN-HSM	39,1/140,9	7,2/4,2	13-03-2019	M	2X (2º Gémeo)
10	Braga	CHSJ-HSJ	194,5	2,1	15-03-2019	M	12d
11	Lisboa	CHLC-HDE/CHLN-HSM	82,8 a)	5,3 a)	04-04-2019	M	6d
12	Lisboa	CHLN-HSM	138,3	4,3	16-04-2019	M	13d
13	Lisboa	CHLN-HSM	173,9	4,0	29-04-2019	M	9d
14	Porto	CHGE-HG	199,4	6,1	31-05-2019	F	11d
15	Porto	CHSJ-HSJ	79,0	7,7	10-06-2019	F	11d
16	Aveiro	CHUC-HP	15,0/84,0	SI/ 4,4	11-06-2019	F	2X
17	Braga	CHSJ-HSJ	269,2	4,1	15-06-2019	M	12d
18	Leiria	CHLN-HSM	24,2/41,7	9,0/2,4	18-06-2019	M	2X
19	Lisboa	CHLN-HSM	23,8/40,3	7,9/4,4	24-06-2019	M	2X
20	Braga	CHSJ-HSJ	169,1	2,7	23-07-2019	F	8d
21	Porto	CHSJ-HSJ	241,5	1,0	05-08-2019	F	11d
22	Lisboa	CHLN-HSM	139,0	3,7	13-08-2019	F	10d
23	Faro	CHLN-HSM	382,1	1,9	15-08-2019	F	11d
24	Faro	CHLN-HSM	150,0	6,2	20-08-2019	F	8d
25	Açores	HDES (Açores)	154,4	5,4	28-08-2019	F	12d
26	Aveiro	CHGE-HG	50,5	5,8	02-09-2019	F	14d
27	Leiria	CHUC-HP/CHLN-HSM	14,1/5,5/39,2	5,0/6,6/3,7	29-09-2019	M	2X
28	Aveiro	CHGE-HG	24,0/95,9	10,4/2,5	07-10-2019	F	2X
29	Lisboa	CHLN-HSM	163,7	9,6	09-10-2019	F	13d
30	Lisboa	CHLN-HSM	17,5/4,0	10,6/7,9	14-10-2019	M	2X
31	Aveiro	CHUC-HP	153,1	6,5	30-10-2019	M	7d
32	Aveiro	CHGE-HG/CHUC-HP	314,5	4,1	05-11-2019		14d
33	Lisboa	CHLN-HSM	325,9	6,4	17-11-2019	F	9d
34	Aveiro	CHUC-HP	199,1	2,9	29-11-2019	F	11d
35	Porto	CHGE-HG	61,6	10,2	30-11-2019	M	6d
36	Setúbal	CHLN-HSM	267,4	5,5	30-11-2019	F	12d
37	Setúbal	HGO / CHLN-HSM	23,7/64,6	5,1/5,0	18-07-2019	M	2º gémeo
38	Lisboa	CHLN-HSM	0,1/34,1/35,1	7,2/4,0/2,9	28-08-2019	M	3x grande prematuro
39	Lisboa	CHLN-HSM	5,2/9,8/9,8	4,7/6,0/8,1	25-09-2019	F	3x grande prematuro
40	Braga	CHSJ-HSJ	17,2/4,3/7,4	9,9/7,2/6,5	18-10-2019	F	3x grande prematuro
41	Lisboa	CHLN-HSM	4,3/10,0/17,7	9,3/8,8/3,2	04-11-2019	M	3x grande prematuro
42	Lisboa	CHLN-HSM	17,9/3,2	11,4/9,3	11-01-2018	F	Hipotiroidismo subclínico

\* Valor de referência da TSH para recém-nascidos de termo; 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). T21 – trissomia 21. CHSJ-HSJ: Centro Hospitalar Universitário de São João - Hospital de São João; CHLN-HSM: Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria; CHLC-HDE: Centro Hospitalar Lisboa Central – Hospital Dona Estefânia; CHGE-HG: Centro Hospitalar Gaia Espinho – Hospital de Gaia; CHUC-CMIN: Centro Hospitalar Universitário do Porto – Centro Materno Infantil do Norte; CHUC-HP: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospital Pediátrico; HDES: Hospital Divino Espírito Santo, Açores; a) – a tomar L-tiroxina desde o 1º dia e vida.

Registaram-se ainda mais três casos enviados para Centro de Tratamento e que vieram a confirmar tratar-se de Hipotireoidismo transitório. Um era um prematuro com IG de 36S+6d e tinha ao 7º dia de vida um valor de TSH – 27,8mU/L e de T4 total– 8,1µg/dL; o segundo era um prematuro (1º gêmeo) com IG de 33S+5d e que tinha ainda ao 27º dia de vida um valor de TSH – 5,2mU/L e de T4 total– 5,7µg/dL e o terceiro era um prematuro de 32S+5d e tinha ao 7º dia de vida um valor de TSH – 27,8mU/L e de T4 total– 8,1µg/dL.

Este ano, a incidência encontrada para esta patologia foi de **1:2.080**

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 **10,3** dias de vida do bebé.

Mais de metade dos casos rastreados com suspeita de HC era da região sul do país (57,1%) e 50% dos casos eram do género feminino.

Na altura da comunicação do resultado, a grande maioria estavam assintomáticos. No entanto, registou-se um caso com bócio fetal (caso 11), um portador de trissomia 21 (caso 1) e um 2º gêmeo que apresentou fenda do palato, lábio leporino e criptorquidia. Dois casos já tinham irmãos afetados com HC. Estas formas de HC de causa genética (casos 6 e 23) representam 10-15% do hipotireoidismo congénito permanente .

Dezassete 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.

Todos os casos referidos na **Tabela 9** encontram-se em tratamento. Uma vez que alguns tiveram uma rápida resposta à terapêutica podemos estar perante formas transitórias da doença e assim, estes casos serão reavaliados durante o próximo ano.

#### 4.4 Fibrose Quística

No final de 2018, a FQ foi oficialmente incluída no PNRN.

Com base no estudo de Ana Marcão e colaboradores *Cystic Fibrosis Newborn Screening in Portugal: PAP value in populations with stringent rules for genetic studies*. (Int. J. Neonatal Screen. 2018;4(3):22. doi.10.3390/ijns4030022) foi adaptado o algoritmo nacional para o rastreio da FQ (Figura 2) que utiliza numa primeira análise, a determinação da Tripsina imuno-reativa (IRT). Nas amostras em que este parâmetro é superior a 65mg/dL, a determinação do PAP é utili-

zada como *second tier test* e a URN solicita uma 2ª amostra caso a proteína associada à pancreatite (PAP) seja >1,6 mg/dL. Nas 2ªs amostras em que o valor de IRT é superior a 50mg/dL o RN é encaminhado para o Centro de Tratamento.

Nos Centros de Tratamento, após uma avaliação clínica, estes recém-nascidos efetuaram a prova de suor.

Neste ano, foram enviados para consulta especializada de Fibrose Quística (FQ) 8 casos com resultado positivo no rastreio neonatal (Tabela 10). No ano de 2019, a incidência encontrada para esta patologia foi de 1:10.920.

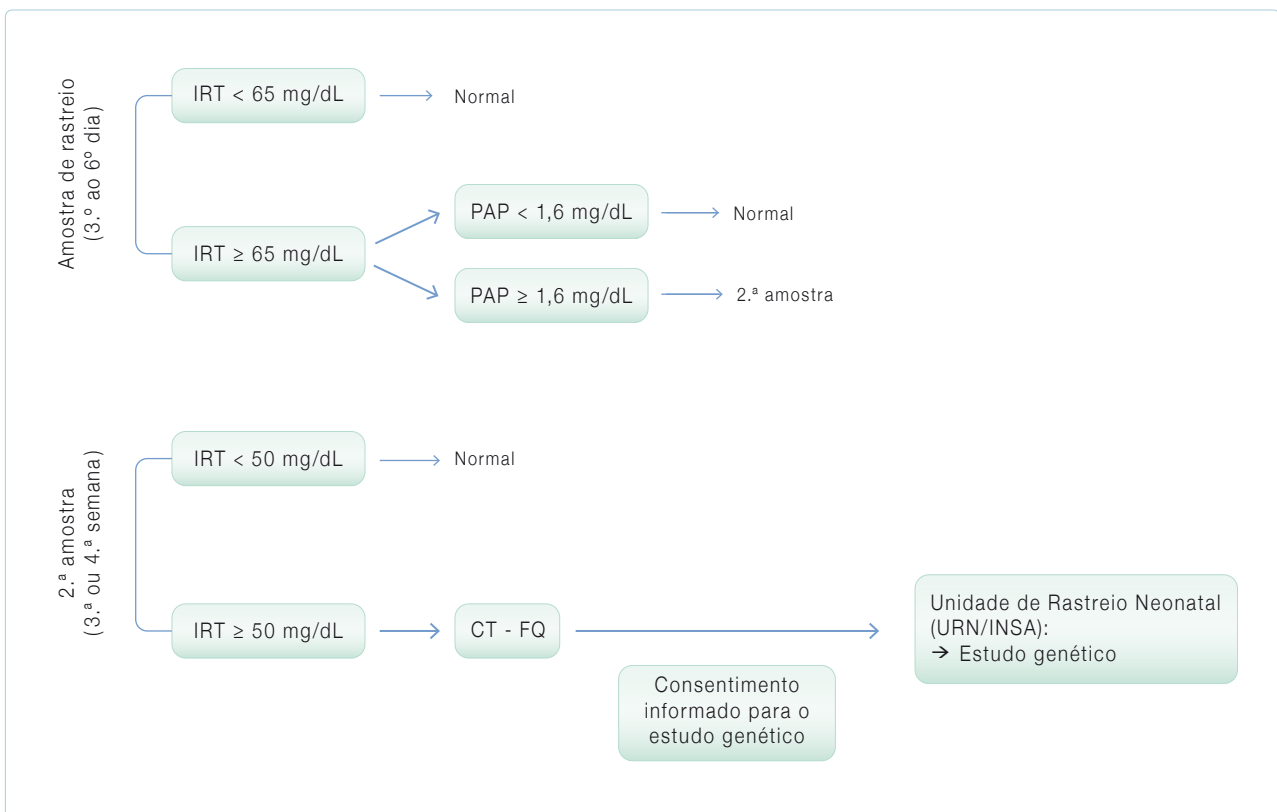


Figura 2 – Algoritmo utilizado no rastreio da Fibrose Quística em Portugal.

Tabela 10 – Casos de Fibrose Quística enviados para Centro de Tratamento em 2019.

Idade à colheita 1ª, 2ª	1º IRT ng/mL	PAP ng/mL	2º IRT ng/mL	Teste do suor nmol/L	Alelo 1	Alelo 2	Data de nascimento	Centro de tratamento
5d, 17d	205	>8,8	292	96	p.G542X	(2988+1_2989-1)_ (3468+1_3469-1)del	18/01/19	CHLN-HSM
3d, 20d	123	>8,8	79,3	↑	p.L206W	c.3140-26A >G	22/01/19	CHUP-CMIN
3d, 22d	165	3,8	120,2	↑	p.G542X	* c.3139+1G>T	26/03/19	CHUP-CMIN
4d, --	288	>8,8	–	↑	p.F508del	p.F508del	22/03/19	HDES
4d, 41d	203	3,5	195	↑	p.F508del	p.F508del	20/07/19	CHSJ-HSJ
3d, 21d	187	3,7	240	97/76	p.F508del	p.F508del	26/08/19	CHUC-HP
4d, 22d	223	3,9	311	↑	p.F508del	p.F508del	30/09/19	CHUC-HP
4d, 20d	157	>8,8	223	115	p.F508del	p.N1303K	11/10/19	CHSJ-HSJ

CHSJ-HSJ: Centro Hospitalar Universitário de São João - Hospital de São João; CHUP-CMIN: Centro Hospitalar Universitário do Porto – Centro Materno Infantil do Norte; CHLN-HSM: Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria; CHLC-HDE: Centro Hospitalar Lisboa Central – Hospital Dona Estefânia; CHUC-HP: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospital Pediátrico; HDES: Hospital Divino Espírito Santo, Açores.

A mutação mais comum associada à FQ (p.F508 del) só foi identificada em 56% dos casos, ao contrário do que tem ocorrido nos anos anteriores, em que este valor tem sido superior a 80%.

No [Anexo 17](#) estão referidos os genótipos dos casos de FQ identificados no rastreio neonatal.

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

## 4.5 Apreciação global

O número de casos confirmados em 2019, assim como os respetivos Centros de Tratamento para o qual foram enviados, estão referidos na [Tabela 11](#) e a respetiva incidência na [Tabela 12](#).

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

Atendendo a que a colheita deve ser efetuada entre o 3º e o 6º dia de vida, podemos verificar que a idade dos recém-nascidos na altura da colheita cumpriu na grande maioria dos casos o recomendado. Notou-se também um ligeiro decréscimo do número de colheitas após o 7º dia relativamente ao ano anterior como pode ser observado. A colheita

deve ser idealmente efetuada ao 3º dia de vida para que o diagnóstico seja tão precoce quanto possível. Este dia nem sempre é fácil de cumprir pois depende de diversos fatores nomeadamente da idade gestacional do bebé, do tipo de parto, do estado de saúde de ambos, entre outros. É possível observar um aumento ligeiro do número de colheitas realizadas ao 3º dia relativamente aos anos anteriores.

Até 2004, a idade recomendada para a colheita de sangue era entre o 4º e o 7º dia de vida, com o alargamento do rastreio a outras doenças hereditárias do metabolismo, passou a ser recomendada a colheita entre o 3º e o 6º dia. Esta alteração contribuiu para a melhoria da média de idade do recém-nascido na altura em que é comunicado o resultado aos Centros de Tratamento. Este indicador tem-se mantido estável, sendo que este ano a média foi de **10,3 dias** ([Figura 5](#)).

**Tabela 11 – Distribuição global dos casos rastreados por Local de Tratamento, 2019.**

Doenças	N.º de casos	Local de Tratamento				
		Porto	Lisboa	Coimbra	Madeira	Açores
Hipotiroidismo Congénito	42	12	23	6	0	1
Doenças Hereditárias do Metabolismo	35	11	16	8	0	0
Fibrose Quística	8	4	1	2	0	1
<b>Total</b>	<b>85</b>	<b>27</b>	<b>40</b>	<b>16</b>	<b>0</b>	<b>2</b>

**Tabela 12 – Incidência anual das doenças rastreadas, 2019.**

Recém-nascidos estudados	Doença	N.º de casos	Incidência
87.364	Hipotiroidismo Congénito	42	1:2.080
87.364	Doenças Hereditárias do Metabolismo	35	1:2.496
87.364	Fibrose Quística	8	1: 10.920

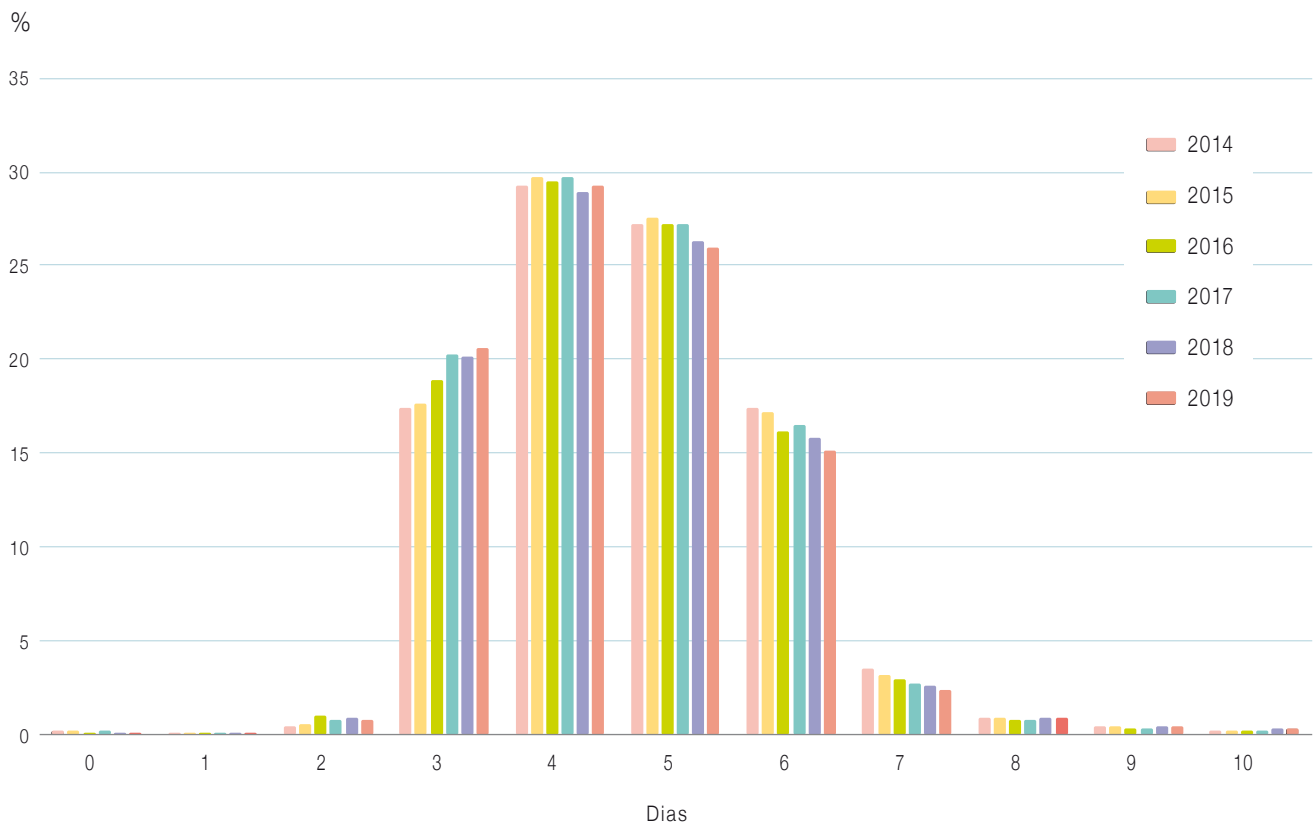


Figura 3 – Idade do recém-nascido na altura da colheita (2014-2019).

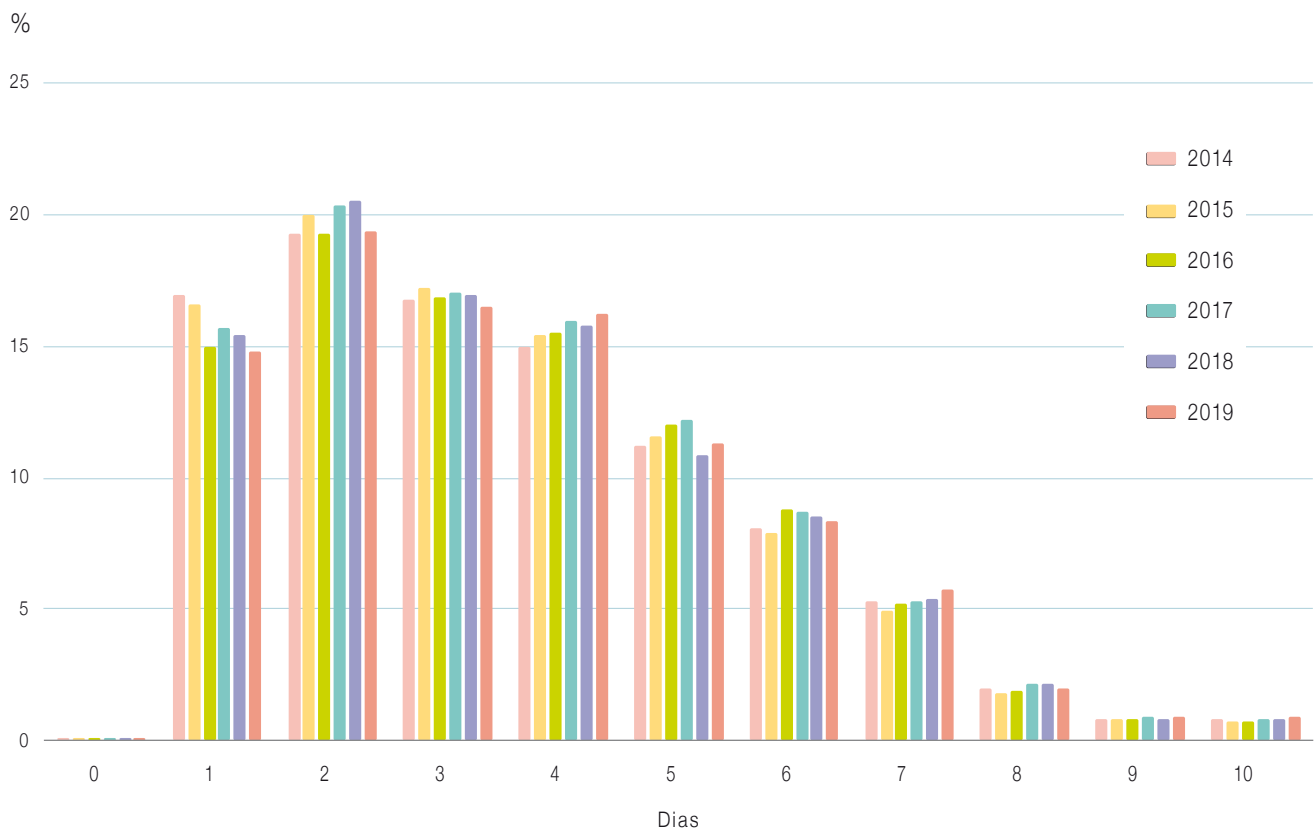


Figura 4 – Número de dias decorridos desde a colheita até à receção no secretariado do Laboratório.

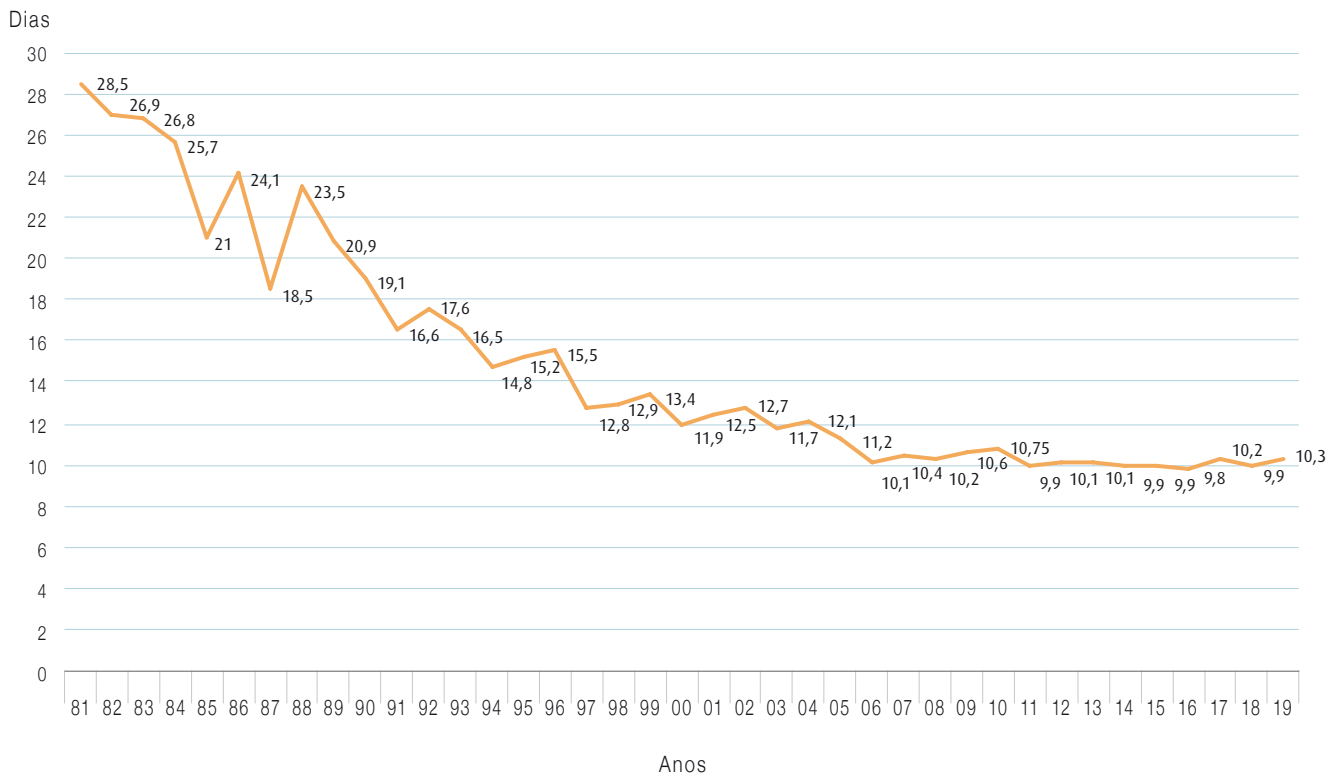


Figura 5 – Média da idade do recém-nascido na altura da comunicação de resultados positivos (1981-2019).

## 4.6 Trabalhos publicados e apresentados em 2019

### Publicações de artigos científicos:

Janeiro P, Jotta R, Ramos R, Florindo C, Ventura FV, Vilarinho L, Tavares de Almeida I, Gaspar A. Follow-up of fatty acid  $\beta$ -oxidation disorders in expanded newborn screening era. *Eur J Pediatr*. 2019 Mar;178(3):387-394.

Doi: 10.1007/s00431-018-03315-2. Epub 2019 Jan 7

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

Doi: 10.2174/1566524019666190507114748

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, Ficicioglu 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 Olivias 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 Inherit Metab Dis*. 2019 Mar;42(2):333-352.

Doi: 10.1002/jimd.12041. Epub 2019 Feb 177

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

- 14 e 15 de fevereiro – XXV jornadas de Pediatria CHULN, Lisboa  
“Falsos positivos no rastreio neonatal alargado por influência do estado nutricional materno”. Patricia Lipari Pinto, Patrícia Janeiro, Sandra Mexia, Hugo Rocha, Laura Vilarinho, Isabel Tavares de Almeida, Ana Gaspar (Comunicação oral, 2º prémio de melhor trabalho apresentado)
- 16 de março – 15th international symposium SPDM, Coimbra  
“Biopsychosocial profile of pku patients throughout life: challenges in psychological support” Pinto E (*poster*)  
“Transition from paediatric to adult care in phenylketonuria (trans-pac-pku): the 2 years impact on metabolic control and adherence” Almeida MF, Pinto A, Peres M, Borges N, Cunha A, Carmona C, Rocha S, Guimas A, Ribeiro R, Mota CR, Martins E, Macdonald A, Rocha JC (*poster*)
- 16 de março – SPDM, Satellite meeting, Coimbra  
“Management of PKU in different stages of life: adolescents”. Dr.<sup>a</sup> Anabela Bandeira (Comunicação oral)
- 24 de maio – Centro de Estudos Perinatais da Região Centro – Secção da Região Centro da Ordem dos Médicos, Coimbra  
“Diagnostico precoce – o que rastreia e os resultados do rastreio”. Dr.<sup>a</sup> Paula Garcia (Comunicação oral)
- maio e outubro, Porto. “Rastreio neonatal – DHM – experiência de um centro de tratamento”. Esmeralda Martins (Comunicação oral)

- 3 de setembro – Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism, Roterdão, Holanda

“The challenges of interpreting blood phenylalanine control in phenylketonuria using three different recommendations”. Rocha JC, Almeida MM, Sousa Barbosa C, Bandeira A, Martins E, Rocha S, Guimas A, Ribeiro R, dias CC, Macdonald A, Borges N (*poster*)

“The diagnostic paradigm shift: mitochondria are to be innocent biopsychosocial profile of PKU patients throughout life: challenges in psychological support”. Kanufre V, Almeida MM, Bandeira A, Martins E, Rocha S, Guimas A, Ribeiro R, Macdonald A, Rocha J (*poster*)

“Nutritional management of maternal PKU in chup (nmpku): retrospective study and offspring outcome” Rocha JR, Almeida MM, Rocha JC, Martins E, Fortuna AM, Carmona C. (*poster*)

- 31 de outubro – ESPKU Conference 2019 – Izmir, Turquia

“Prevalence and incidence of overweight and obesity in patients with phenylketonuria: the 10 year-longitudinal PKU study. Rocha JR (*poster*).

# 5

## Conclusões



## 5.1 Eficácia e evolução dos indicadores do Programa

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

Quando o PNRN teve o seu início a taxa de natalidade era bastante elevada com registo no INE de cerca de 160.000 recém-nascidos comparativamente com os atuais 86.579 registados este ano.

As colheitas do “Teste do Pezinho” são efetuadas na sua grande maioria nas USF/Centros de Saúde (75%) mas tem-se verificado um aumento do seu

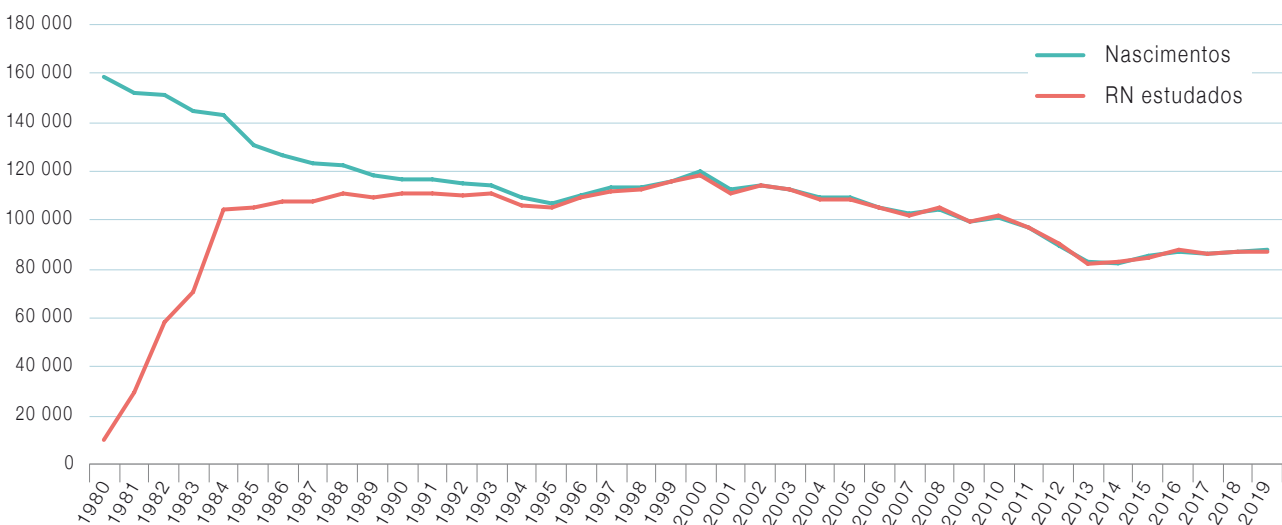


Figura 6 – Número de nascimentos versus recém-nascidos estudados desde o início do Programa.

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 2019 nasceram 86.579 bebés. A ligeira diferença verificada entre o número de bebés rastreados e os registados pelo INE é expectável e deve-se, em parte, a fatores como a altura da colheita que não é coincidente com o nascimento. No final de cada ano acontece um desfazamento porque a nossa estatística contempla bebés estudados até ao final de cada ano civil. Os bebés nascidos nos últimos dias do ano são rastreados no início do mês de janeiro do ano seguinte.

número nos Hospitais privados nos últimos anos, tal como demonstrado na Tabela 13.

Tabela 13 – Número de colheitas efetuadas nos Hospitais privados (2013-2019).

Ano	Colheitas em Hospitais privados
2013	6.931
2014	7.652
2015	7.884
2016	8.152
2017	8.031
2018	8.510
2019	9.489

Na **Tabela 14** estão referidos vários indicadores do Programa Nacional de Rastreio Neonatal. Podemos concluir que o indicador que tem revelado mais eficácia é o tempo médio de início de tratamento como já foi relatado anteriormente.

Outro indicador importante é a taxa de pedido de segundas amostras (*recall rate*) (**Tabela 15**). Este indicador encontra-se dentro dos limites internacionalmente aceites para o rastreio neonatal das

26 doenças. A doença que apresenta uma taxa mais elevada de pedidos de repetições, como seria expectável, é a Fibrose Quística, uma vez que a estratégia utilizada não contempla o estudo genético do *CFTR*. O estudo das mutações mais frequentes associadas à FQ, só é efetuado após o bebé suspeito de FQ ser encaminhado para um Centro de Tratamento, efetuado o teste do suor e obtido consentimento informado escrito.

**Tabela 14 – Indicadores do Programa entre 2010-2019.**

Recém-nascidos estudados por ano

Indicador	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Recém-nascidos estudados por ano	101.773	97.116	90.112	82.571	83.100	85.058	87.577	86.180	86.827	87.364

Taxa de cobertura

Indicadores	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Número de recém-nascidos registados (INE)	101.381	96.856	89.841	82.787	82.367	85.500	87.093	86.156	86.973	86.579
Número de recém-nascidos estudados	101.773	97.116	90.112	82.571	83.100	85.058	87.577	86.180	86.827	87.364
Taxa de cobertura (%)	100,39%	100,27%	100,30%	99,74%	100,89%	99,48%	100,56%	100,0%	99,8%	100,9

Casos detetados

Indicador	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Casos positivos	80	75	79	60	83	55	84	91	68	85

Percentagem de amostras colhidas ao 3.º dia de vida

Indicador	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Percentagem de fichas colhidas ao 3.º dia de vida	22%	20%	19%	17%	17%	17%	19%	20%	20%	21%

Tempo médio de início de tratamento (dias)

Indicador	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Tempo médio de início de tratamento (dias após o nascimento)	10,4	11,1	10,1	10,1	9,9	9,9	9,8	10,2	9,9	10,3

Tabela 15 – Taxa de pedido de segundas amostras ao longo dos últimos anos (recall rate).

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

Em 2014, elaborou-se um cartaz para que deste modo os Centros de Saúde/USF facilitem o acesso dos pais à internet a fim de tomarem conhecimento dos resultados do “Teste do Pezinho” através do website <https://resultados-dp-insa.min-saude.pt> Este ano, verificaram-se mais de 41.000 visualizações, para um total de 87.364 recém-nascidos estudados, significando que cerca de metade dos pais recorreu a este canal de informação, tal com podemos observar na **Figura 7**.

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



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

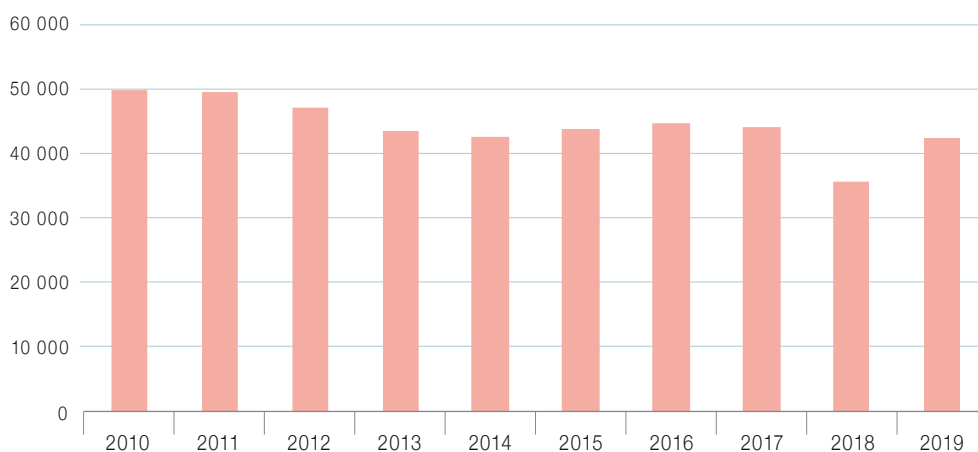


Figura 7 – Número de visualizações de resultados do rastreio neonatal na internet.

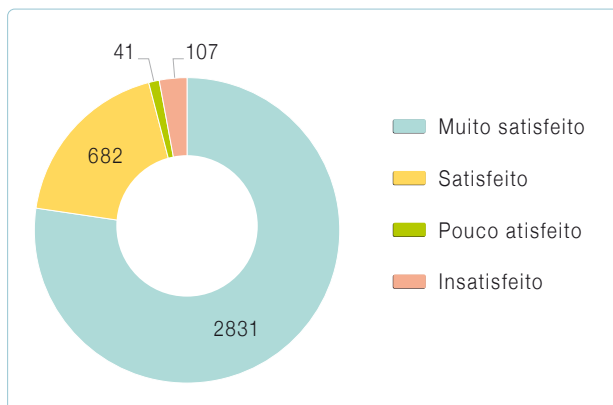
## 5.2 Avaliação de satisfação

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

A opinião global dos pais ao PNRN “Teste do Pezinho” é **Muito Satisfeito (77,3%)**

Da análise relativa aos comentários feitos pelos pais destacam-se as seguintes sugestões: – Solicitação de resultados mais detalhados; – Dificuldades sentidas na pesquisa dos resultados; – Falta de entrega de folhetos/ informação aos utentes nos postos de colheita.

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



**Figura 9** – Avaliação do grau de satisfação dos utilizadores do PNDR.

## 5.3 Incidência das doenças rastreadas

O número de recém-nascidos rastreados para cada um dos grupos das patologias que integram o painel do PNRN é diferente, uma vez que o rastreio da PKU foi iniciado em 1979, o do Hipotireoidismo Congénito em 1981, o alargamento do painel das DHM em finais de 2004 e o estudo da FQ em 2013. Na **Tabela 16** está referido o número global de casos positivos ao rastreio neonatal e respetiva incidência.

Até final de 2019, foram rastreados 3.890.677 recém-nascidos para a Fenilcetonúria, 3.858.535 para o Hipotireoidismo Congénito, 1.336.539 para as Doenças Hereditárias do Metabolismo e 531.120 para a FQ.

Ao analisar a **Tabela 16**, constata-se que a doença mais frequentemente identificada é a deficiência de MCAD (doença da  $\beta$ -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos), seguida da Fenilcetonúria (aminoacidopatia), o que está de acordo com os dados epidemiológicos disponíveis de alguns países. Embora as 24 Doenças Hereditárias do Metabolismo sejam doenças raras, no seu conjunto têm uma incidência de 1: 2.303.

Desde o início do Programa, foram **diagnosticados 2.217 doentes**.

Se considerarmos as 26 doenças rastreadas no nosso país encontramos uma **incidência global de 1:1.123 recém-nascidos**.

Tabela 16 – Incidência global das doenças rastreadas.

Patologias	Positivos	Incidência
<b>Aminoacidopatias</b>	461	1: 5 880
Fenilcetonúria*	356	1: 10 929
Hiperfenilalaninemia/DHPR**	37	1: 36 123
Leucinose (MSUD)**	16	1: 83 534
Tirosinemia tipo I (Tyr I)**	6	1: 222 757
Tirosinemia tipo II/III (Tyr II/III)**	4	1: 334 135
Homocistinúria clássica (Hcy)**	3	1: 445 513
Deficiência em Metionina Adenosiltransferase II/III (MAT II/III)**	39	1: 34 270
<b>Doenças do Ciclo da Ureia</b>	24	1: 55 689
Citrulinemia tipo I (Cit I)**	10	1: 133 654
Acidúria Argininosuccínica (AAS)**	7	1: 190 934
Argininemia (Arg)**	7	1: 190 934
<b>Acidúrias Orgânicas</b>	93	1: 14 371
3-Metilcrotonilglicinúria (3-MCC)/Deficiência em Holocarboxilase Sintetase (Def. HCS) **	30	1: 44 551
Acidúria Isovalérica**	5	1: 267 308
Acidúria Propiônica (PA)**	4	1: 334 135
Acidúria Metilmalônica tipo mut- (MMA mut-)/Défices do Metabolismo das Cobalaminas**	26	1: 51 405
Acidúria Glutárica tipo I**	16	1: 83 534
Acidúria 3-Hidroxi-3-Metilglutárica (3-HMG)**	10	1: 133 654
Acidúria Malônica (MA)**	2	1: 668 270
<b>Défices da <math>\beta</math>-Oxidação Mitocondrial dos Ácidos Gordos</b>	236	1: 5 663
Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Média (MCAD)**	183	1: 7 303
Deficiência da Desidrogenase de 3- Hidroxi-Acil-CoA de Cadeia Longa (LCHAD)**	13	1: 102 811
Deficiência Múltipla das Acil-CoA Desidrogenases dos Ácidos Gordos (MADD)**	10	1: 133 654
Deficiência primária em carnitina (CUD)**	10	1: 133 654
Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Muito Longa (VLCAD)**	11	1: 121 504
Deficiência da Carnitina-Palmitoil Transferase I (CPT I)**	3	1: 445 513
Deficiência da Carnitina-Palmitoil Transferase I (CPT II)/Deficiência da Carnitina-acilcarnitina translocase (CACT)**	4	1: 334 135
Deficiência da Desidrogenase de 3- Hidroxi-Acil-CoA de Cadeia Curta (SCHAD)**	2	1: 668 270
<b>Doenças Hereditárias do Metabolismo**</b>	814	1: 2 303
Hipotireoidismo Congênito***	1 346	1: 2 867
Fibrose Quística****	57	1: 9 318
<b>Total</b>	<b>2 217</b>	<b>1: 1 123</b>

Recém-nascidos rastreados: \* – 3 890 677; \*\* – 1 336 539; \*\*\* – 3 858 535; \*\*\*\* – 531 120



6

# Nota final



Este ano foi marcado por vários acontecimentos relevantes como referimos na nota introdutória, todavia, outro facto significativo foi a alteração da designação do Programa.

Desde 1979, que o “Teste do Pezinho” é denominado Programa Nacional de Diagnóstico Precoce que refletia o seu principal objetivo, que consistia em efetuar um diagnóstico o mais cedo possível e institucionalização de um tratamento antes da instalação dos primeiros sintomas da doença rastreada. Ao longo dos anos este conceito de diagnóstico precoce foi sendo aplicado a outros tipos de rastreios perdendo-se a sua ligação ao “Teste do Pezinho”.

Por Despacho de 6 de janeiro de 2010 (DR 2ª série 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.

Volvidos nove anos após a aprovação do PNDP, constatou-se a necessidade de aprovar um novo Programa por Despacho de 16 de agosto (DR 2ª série Despacho n.º 7276/2019) da Secretária de Estado da Saúde, atenta a experiência e evolução científica e tecnológica, entretanto ocorrida. A alteração de designação do nome de PNDP para Programa Nacional do Rastreio Neonatal (PNRN) reflete melhor o âmbito do Programa e a terminologia em uso no plano internacional.

O rastreio neonatal permitiu que até final de 2019 fossem rastreados mais de 3.890.677 recém-nascidos e identificados 2.217 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.

Atualmente, o PNRN constitui-se como um programa multidisciplinar, transversal e com um nível de organização exemplar. Tendo como objetivo comum o bem estar do recém-nascido, controlando a patologia detetada em fase pré-sintomática, une em sintonia harmoniosa as maternidades, os cuidados de saúde primários, os centros de tratamento e o laboratório do rastreio. Hoje vemos que os bebés se transformaram em adultos ativos na sociedade, alguns criando e mantendo associações de doentes, fechando assim um ciclo, espelhado no protocolo estabelecido no ano de 2019 com a APOFEN.

Aceitamos novos desafios!

A Comissão Executiva do Programa

*Laura Vilarinho*

*Paula Garcia*

*Paulo Pinho e Costa*



# 7

## Publicações científicas



## 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 Méd. Port.* 1989;1:1-5

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

Osório R, Vilarinho L. Assessment of a Trial Screening Program for Congenital Adrenal Hyperplasia in Portugal based on an Antibody Coated Tube (RIA) for 17- OH – Progesterone. *Clin. Chem.*1989;35:2338-39

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

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

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

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

## De 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 Ped. Port. 2006;37(5);186-191

Vilarinho L, Queirós A, Leandro P, Tavares de Almeida I, Rivera I. **Fenilcetonúria Revisitada.** Arq. Med. 2006;20(5-6): 161-172

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, Locattelli 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, cblC 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-gypsy community.** Mol. Genet. Metab. 2008;94:148-56

Alfaro M, Simão C, Campos T, Madeira M e Almeida M. **Hipotiroidismo e insuficiência renal terminal no período neonatal.** Acta Med. Port. 2008;21:379-382

Rocha J, Diogo L, Cabral A, Almeida M. **Consenso para o tratamento nutricional das Acidúrias Isovalérica, Propiónica e Metilmalónica.** Acta Ped, Port. 2008;39(1):30-40

Almeida M. **O tratamento das doenças metabólicas requer um trabalho multidisciplinar.** Nutri News. 2008;7:1

Quental S, Gusmão A, Rodriguez-Pombo P, Ugarte M, Vilarinho L, Amorim A, Prata MJ. **Revisiting MSUD in Portuguese Gypsies: evidence for a founder mutation and for a mutational hotspot within the BCKDHA gene.** Ann Hum Genet. 2009 May;73(Pt 3):298-303.

- Paixão P, Almeida S, Gouveia P, Vilarinho L, Vaz Osório R. Prevalence of human cytomegalovirus congenital infection in Portuguese newborns. *Euro Surveill.* 2009;14(9):13-15
- 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 Ped. 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  $\beta$ -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 Inherit Metab Dis.* 2010 Dec;33(Suppl 3):S133-138
- 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 Ped. 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  $\beta$ -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 Inherit Metab Dis.* 2010 Dec;33(Suppl 3):S133-138
- ## Desde 2010
- McHugh DM, Rocha H, Vilarinho L, Zakowicz W, e al. Clinical validation of cut-off target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: A worldwide collaborative Project. *Genet. in Med.* 2011;13(3):230-254
- 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):835-842

- 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
- 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
- Rocha J, Martins M. **Oxidative stress in Phenylketonuria: future directions.** *J Inherit Metab Dis.* 2012 May;35(3):381-398
- 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 Pécceles 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 Inherit 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, 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  $\beta$ -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 Inherit 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, José Cavaco J, Ana Casimiro A, Miguel 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.** 2018 *Int. J. Neonatal Screen.* 2018;4(3):22
- 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, Péroni JM, Piel FB, Russo G, Sainati L, Schmugge 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, Racz 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  $\beta$ -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 Phenylketonúria 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, Ficicioglu C, García Jimenez MC, García Silva MT, Gaspar AM, Gautschi M, González-Lamuño D, Gouveia S, Grünewald 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 Inherit Metab Dis. 2019 Mar;42(2):333-352. Doi: 10.1002/jimd.12041. Epub 2019 Feb 177



# Anexos

- Anexo 1** – Nota interna do Ministério da Saúde 10/AVS/2018, de 18 de dezembro. Integração da Fibrose Quística no painel das doenças rastreadas no Programa
- Anexo 2** – Despacho n.º 3653/2016, de 7 de março. Centros de Referência para o Tratamento das Doenças Hereditárias do Metabolismo
- Anexo 3** – Despacho n.º 6669/2017, de 27 de julho. Centros de Referência para o Tratamento da Fibrose Quística
- Anexo 4** – Despacho n.º 7276/2019, de 6 de agosto. Aprovação do Programa Nacional de Rastreamento Neonatal
- Anexo 5** – Despacho n.º 752/2010, de 12 de janeiro. Aprovação do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce
- Anexo 6** – Medalha de Serviços Distintos do Ministério da Saúde – Grau Ouro, concedida ao Programa, a 5 de abril de 2019
- Anexo 7** – Programa da Sessão Comemorativa dos 40 Anos do PNRN
- Anexo 8** – Despacho n.º 4502/2012, de 29 de março. Nomeação dos Órgãos de Coordenação do PNDP
- Anexo 9** – Despacho n.º 7352/2015, de 26 de junho. Alteração dos elementos que integram os Órgãos de Coordenação do PNDP
- Anexo 10** – Acreditação n.º E0015 para Laboratório Clínico concedida pelo Instituto Português de Acreditação-IPAC
- Anexo 11** – IPAC – Anexo Técnico de Acreditação n.º E0015
- Anexo 12** – Programas de formação “Um Dia com o Diagnóstico Precoce” (19.ª edição, 17 de abril; 20.ª edição, 16 de outubro)
- Anexo 13** – PNRN - Folheto informativo sobre o Programa para pais
- Anexo 14** – PNRN - Cartaz de divulgação do Programa para pais
- Anexo 15** – Protocolo de colaboração entre o INSA e a APOFEN
- Anexo 16** – Despacho n.º 4326/2008, de 19 de fevereiro. Centros de Tratamento dos Hospitais Prescritores
- Anexo 17** – Genótipos associados aos casos de Fibrose Quística rastreados





**Anexo 1** – Nota interna do Ministério da Saúde 10/AVS/2018, de 18 de dezembro. Integração da Fibrose Quística no painel das doenças rastreadas no Programa

Ofício N.: 8343  
Data: 28-12-2018

*Reunião de ex  
19-01-09*

*@D*



**REPÚBLICA  
PORTUGUESA**

GABINETE DA SECRETÁRIA DE ESTADO  
DA SAÚDE

111900227 19-01-09



*Tornado. concluido.*

*19-01-10*

Conselho Diretivo  
Fernando de Almeida  
Presidente



José Maria Albuquerque  
Vogal

*J. M. Almeida*

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

C/c DGS

SUA REFERÊNCIA	SUA COMUNICAÇÃO DE	NOSSA REFERÊNCIA Nº:	DATA
Of. nº 3261	S/data	ENT.: 17067/2018 PROC. 110/18	12.12.2018

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

Em aditamento ao ofício identificado em epígrafe, encarrega-me a Senhora Secretária de Estado da Saúde de remeter a V. Exa., cópia da Nota Interna nº 10/AVS/2018 de 18 de dezembro de 2018, sobre o assunto supra identificado, na qual foi exarado o seguinte despacho:

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

Com os melhores cumprimentos,

A Chefe do Gabinete

*Ana Pedroso*  
(Ana Pedroso)

*Tornei conhecimento  
Glória Isidro  
14/1/2019*

**REPÚBLICA  
PORTUGUESA**GABINETE DA SECRETÁRIA DE ESTADO  
DA SAÚDEenem ↓  
2/12/18

Secretária de Estado da Saúde

Raquel Duarte

**NOTA INTERNA**

PARA: / TO	Chefe do Gabinete Ana Pedroso
DE / FROM	Ana Valente dos Santos
ASSUNTO / SUBJECT	Integração da Fibrose Quística no painel das doenças rastreadas do programa Nacional do Diagnóstico Precoce

NºREF.: 10/AVS/2018  
/REF.DATA 18/12/18  
/ DATE

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

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

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

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

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

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

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

Adjunta da Secretaria de Estado da Saúde

---

**Anexo 2 – 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 <sup>1</sup>

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.

---

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

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

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

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

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

Assim,

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

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

Determino:

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

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

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

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

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

---

**Anexo 3** – 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 <sup>1</sup>

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

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

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

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

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

Assim:

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

---

<sup>1</sup> 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 4 – Despacho n.º 7276/2019, de 6 de agosto. Aprovação do Programa Nacional de Rastreio Neonatal**

---

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

*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*.

---

<sup>1</sup> 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 Rastreio Neonatal

#### 1 – Introdução

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 rastreio neonatal metabólico iniciou -se em 1979, por iniciativa do então Instituto de Genética Médica (IGM), incluindo inicialmente apenas o rastreio da Fenilcetonúria (PKU). Atualmente, realizam -se testes de rastreio 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 rastreio 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 rastreio 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 rastreio populacional e não o rastreio baseado no risco;

Tecnologia de rastreio disponível: acessível de modo a ser aplicado a um rastreio 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 participação, quando prescritos pelos Centros de Tratamento, dos produtos dietéticos que, com caráter terapêutico são indicados para satisfazer as necessidades nutricionais dos doentes afetados de erros congénitos do metabolismo e define que os produtos

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

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

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

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

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

A alteração de designação do nome de Programa Nacional de Diagnóstico Precoce (PNDP) para Programa Nacional do 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 5 – Despacho n.º 752/2010, de 12 de janeiro. Aprovação do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce**

---

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

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).

---

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

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

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

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

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

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

## II – Contexto em Portugal

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

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

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

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

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

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

### III – Objectivos

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

#### Geral:

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

#### Específicos:

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

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

#### IV – População –alvo

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

#### V – Horizonte temporal

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

#### VI – Estratégias

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

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

##### 1 – Estratégias de intervenção

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

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

## 2 – Estratégias de formação

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

### 3 – Estratégias de colheita e análise de informação

- E22 – Inventariar as bases de dados existentes sobre as doenças do PNDP, incluindo das associações de doentes e da indústria farmacêutica, e estudar mecanismos de compatibilidade.
- E23 – Adotar a nomenclatura e a classificação das doenças que vier a ser utilizada pelo Programa Nacional das Doenças Raras, se esta tiver aplicação.
- E24 – Colaborar com o Observatório Nacional de Doenças Raras, quando este for implementado.
- E25 – Colaborar e participar em iniciativas de vigilância epidemiológica no âmbito destas doenças.

### VII – Estrutura

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

#### 1 – Órgãos de coordenação

São órgãos de coordenação do PNDP, os seguintes:

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

##### 1.1 – Composição dos órgãos

A composição dos órgãos de coordenação é a seguinte:

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

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

## 1.2 — Funções dos órgãos

As funções dos órgãos são as seguintes:

### a) Presidente

Compete ao Presidente, genericamente:

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

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

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

### c) Comissão Executiva

Compete à Comissão Executiva, genericamente:

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

### 2 — Estruturas associadas

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

#### 2.1 — Estruturas associadas

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

## 2.2 — Articulação

### a) Unidade de Rastreio Neonatal

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

### b) Área de Produtos Dietéticos Hipoproteicos

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

### c) Base de dados das fichas

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

### d) Website do INSA

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

## VIII — Acompanhamento e avaliação

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

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



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

# 40 Anos do Programa Nacional de Rastreio Neonatal

Passado, Presente e Futuro



PROGRAMA NACIONAL DE  
RASTREIO NEONATAL

**14**  
maio  
2019

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

### Programa provisório

9:15 Abertura do secretariado

9:45 Sessão de abertura  
Ministério da Saúde

#### 10:00 Programa Nacional de Rastreio Neonatal – O Presente

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

10:45 Pausa para café

#### 11:05 Rastreio Neonatal na Europa

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

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

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

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

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

13:25 Intervalo para almoço

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

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

##### Doenças Hereditárias do Metabolismo

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

##### Hipotiroidismo Congénito

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

##### Fibrose Quística

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

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

16:30 Encerramento

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

---

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

---

### MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Despacho n.º 4502/2012 <sup>1</sup>

#### 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;

---

<sup>1</sup> 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 10 – Acreditação n.º E0015 para Laboratório Clínico concedida pelo Instituto Português de Acreditação-IPAC

INSTITUTO PORTUGUÊS DE ACREDITAÇÃO **IPAC**  
acreditação

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

### Certificado de Acreditação

### Accreditation Certificate

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

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

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

Av. Padre Cruz  
1649-016 Lisboa

cumprir com os critérios de acreditação para Laboratórios Clínicos estabelecidos na

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

#### NP EN ISO 15189:2007

Requisitos particulares da qualidade e competência.

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 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.

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

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

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

**E0015**

e foi emitido em 2014-04-17.

Leopoldo Cortez  
Presidente

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

IPAC is a signatory to the EA MLA and ILAC MRA

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

## Anexo 11 – IPAC – Anexo Técnico de Acreditação n.º E0015



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
<b>ANÁLISES CLÍNICAS</b> <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 12 – Programas de formação “Um Dia com o Diagnóstico Precoce” (19.ª edição, 17 de abril; 20.ª Edição, 16 de outubro)**



## \_ 'teste do pezinho o que é?

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



### \_ Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce






**Instituto Nacional de Saúde**  
Doutor Ricardo Jorge

Local da formação:

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

N 41° 8' 39,23"  
W 8° 36' 19,75"

**Pré-inscrição:** na Plataforma da Formação do INSA  
<http://formext.insa.pt>

**Inscrição:** no valor de €20 (vinte euros), o pagamento é efetuado por transferência bancária para o NIB 0781 0112 0000004045 61. A inscrição será confirmada pelo Gabinete de Formação após receção do comprovativo da transferência.

**Data limite de inscrição:** 10 de Abril de 2019

**Contactos**  
Secretariado da Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética  
Tel: 223 401 168  
Fax: 223 401 109

Não se aceitam inscrições nem pagamentos no dia do evento. As desistências devem ser comunicadas ao INSA com uma antecedência mínima de 5 dias úteis em relação à data do início do evento, para que se possa proceder ao preenchimento das vagas e à devolução do pagamento.





**Instituto Nacional de Saúde**  
Doutor Ricardo Jorge

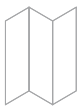
Centro de Saúde Pública **Doutor Gonçalves Ferreira**  
Porto

## \_ Um dia com o Diagnóstico Precoce

19ª Edição

**PORTO**

17 de Abril de 2019





## \_ 'teste do pezinho o que é?

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



### \_ Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce






**Instituto Nacional de Saúde**  
Doutor Ricardo Jorge

Local da formação:

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

N 41° 8' 39,23"  
W 8° 36' 19,75"

**Pré-inscrição:** na Plataforma da Formação do INSA  
<http://formext.insa.pt>

**Inscrição:** no valor de €20 (vinte euros), o pagamento é efetuado por transferência bancária para o NIB 0781 0112 0000004045 61. A inscrição será confirmada pelo Gabinete de Formação após receção do comprovativo da transferência.

**Data limite de inscrição:** 10 de Outubro de 2019

**Contactos**  
Secretariado da Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética  
Tel: 223 401 168  
Fax: 223 401 109

Não se aceitam inscrições nem pagamentos no dia do evento. As desistências devem ser comunicadas ao INSA com uma antecedência mínima de 5 dias úteis em relação à data do início do evento, para que se possa proceder ao preenchimento das vagas e à devolução do pagamento.





**Instituto Nacional de Saúde**  
Doutor Ricardo Jorge

Centro de Saúde Pública **Doutor Gonçalves Ferreira**  
Porto

## \_ Um dia com o Diagnóstico Precoce

20ª Edição

**PORTO**

16 de Outubro de 2019



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

**06** **Obrigatório? / Mandatory?**

**\_O rastreio é obrigatório?**

*No, it is not mandatory. It depends on the parents' will. However, since all the screened disorders are treatable, the advantages for the baby and his family are evident. A non-realization of the screening does not imply any loss of rights for the baby or for the parents.*

**\_Is the screening mandatory?**

*No, in Portugal the neonatal screening depends on the parents' will. However, since all the screened disorders are treatable, the advantages for the baby and his family are evident. A non-realization of the screening does not imply any loss of rights for the baby or for the parents.*





**Colabore connosco**  
*no pezinho do bebé, porque está a ser futuro*

**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](mailto:pe@diagnosticoprecoce.pt)  
ou site: [www.diagnosticoprecoce.pt](http://www.diagnosticoprecoce.pt)  
ou [www.insp.pt](http://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**  
*Executive Committee of the National Neonatal Screening Program*

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

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

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

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

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

**Que doenças se diagnosticam em Portugal com este Programa?**

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

**Doenças Hereditárias do Metabolismo**  
"As 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."  
**Hipotiroidismo Congénito**  
"Nesta doença a tiróide não existe ou funciona mal, não produzindo em quantidades suficientes uma hormona (tiroxina) que é fundamental para

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."

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

**Como devem proceder os pais, quando nasce o bebé?**  
"Nas Maternidades, Hospitais, e Centros de Saúde, existem fichas apropriadas para a colheita de sangue."  
"A partir do 3º dia de vida e se possível até ao 6º, os pais devem levar o bebé a um desses locais para fazer a colheita de sangue."  
"Com uma ou duas picadas no calcanhar do bebé consegue-se o sangue suficiente, que é colhido para o papel de filtro e, depois de seco, enviado pessoalmente ou pelo correio para a Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP, onde são realizadas todas as análises sendo uma Unidade acreditada pelo IPAC."

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

**Os pais são avisados dos resultados?**  
"Um programa deste tipo, com análises gratuitas e abrangendo todos os recém-nascidos, não permite o envio de resultados."  
"Os pais só serão contactados se as análises não forem normais ou se houver necessidade de qualquer confirmação laboratorial."  
"Se for detectada alguma das referidas doenças, os pais serão imediatamente avisados, diretamente pelo telefone ou através do Centro de Saúde, de modo a iniciarem o tratamento o mais precocemente possível."  
"Podarão contudo conhecer os resultados normais através da internet, 2 a 3 semanas após a picada no pezinho, consultando o endereço: [www.diagnosticoprecoce.pt](http://www.diagnosticoprecoce.pt) e introduzindo o número de código anexo à ficha, que lhes será entregue na altura da colheita e o nº de telefone associado. O resultado será dado em termos de "Normal" ou "Em curso".  
"Nesta página, poderão também encontrar informações mais detalhadas sobre as doenças rastreadas."

**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."



Disponível em: [http://www.diagnosticoprecoce.org/Inst\\_R\\_Jorge\\_Folheto\\_Testes\\_Pezinho\\_PT\\_3C.pdf](http://www.diagnosticoprecoce.org/Inst_R_Jorge_Folheto_Testes_Pezinho_PT_3C.pdf)



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



**GOVERNO DE PORTUGAL**  
MINISTÉRIO DA SAÚDE

Instituto Nacional de Saúde  
Doutor Ricardo Jorge

# O teste do pezinho na internet

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

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

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

EC REP



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

Programa Nacional de Rastreio Neonatal  
Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge  
Rua Alexandre Herculano, 321  
4000-055 Porto  
[www.diagnosticoprecoce.pt](http://www.diagnosticoprecoce.pt)

Disponível em: [www.diagnosticoprecoce.org/Instituto\\_Ricardo\\_Jorge\\_Cartaz\\_Testes\\_Pezinho\\_2C.pdf](http://www.diagnosticoprecoce.org/Instituto_Ricardo_Jorge_Cartaz_Testes_Pezinho_2C.pdf)

## Anexo 15 – 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)

---

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

---

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

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

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

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

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

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

Assim, determino o seguinte:

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

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

---

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

i) Hospital de S. João, E. P. E;

j) Hospitais da Universidade de Coimbra.

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

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

## 17 – Genótipos associados aos casos de Fibrose Quística rastreados

Doente nº	Alelo 1	Alelo 2
1	p.F508del	p.F508del
2	p.F508del	p.F508del
3	p.F508del	?
4	p.F508del	p.F508del
5	p.F508del	p.F508del
6	p.F508del	p.F508del
7	p.F508del	p.F508del
8	p.F508del	p.F508del
9	p.F508del	p.F508del
10	p.F508del	p.F508del
11	p.F508del	R792X
12	p.F508del	p.F508del
13	p.F508del	p.F508del
14	p.F508del	Ex 3 ( deleção total)
15	p.F508del	p.F508del
16	p.F508del	p.F508del
17	p.F508del	p.F508del
18	p.F508del	p.F508del
19	p.G85E	p.R1066C
20	p.F508del	p.F508del
21	p.N1303K	p.R1066C
22	p.F508del	p.V232D
23	p.F508del	p.F508del
24	p.F508del	p.F508del
25	p.F508del	p.F508del
26	p.F508del	p.F508del
27	p.F508del	p.N1303K
28	p.F508del	p.F508del
29	p.F508del	p.R1162X
30	p.F508del	p.G85E
31	p.F508del	p.F508del
32	p.F508del	p.N1303K
33	p.F508del	p.F508del
34	p.G542X	p.G542X
35	p.F508del	p.L206W
36	p.F508del	p.G542X
37	p.F508del	p.A561E
38	p.F508del	p.R334W
39	p.F508del	p.P5L
40	p.F508del	p.F508del
41	p.F508del	3453_3454insT
42	p.G85E	?
43	p.F508del	?
44	p.F508del	p.F508del
45	p.F508del	p.G542X
46	p.F508del	p.G542X
47	p.F508del	p.P205S
48	p.F508del	p.F508del
49	p.F508del	p.G542X
50	p.G542X	(2988+1_2989-1)_(3468+1_3469-1)del
51	p.L206W	c.3140-26A>G
52	p.G542X	c.3139+1G>T
53	p.F508del	p.F508del
54	p.F508del	p.F508del
55	p.F508del	p.F508del
56	p.F508del	p.F508del
57	p.F508del	p.N1303K





## 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](mailto: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](mailto:pe@diagnosticoprecoce.org)

[www.diagnosticoprecoce.org](http://www.diagnosticoprecoce.org)

[www.insa.pt](http://www.insa.pt)