

_título:

Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

_subtítulo

Relatório 2016

_edição:

INSA, IP

_autores:

Comissão Executiva do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce
Laura Vilarinho, Luísa Diogo, Paulo Pinho e Costa

_local / data:

Lisboa
Dezembro 2017



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 Diagnóstico Precoce : relatório 2016 / Comissão Executiva do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce ;
Laura Vilarinho, Luísa Diogo, Paulo Pinho e Costa. - Lisboa : Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP, 2017. - 92 p. : il.

ISBN: 978-989-8794-45-1

© Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP 2017.

Título: Programa Nacional de Diagnóstico Precoce: relatório 2016

Autores: Comissão Executiva do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce
(Laura Vilarinho, Luísa Diogo, 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, dezembro de 2017

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

_título:

Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

_subtítulo

Relatório 2016

_edição:
INSA, IP

_autores: Comissão Executiva do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce
Laura Vilarinho, Luísa Diogo, Paulo Pinho e Costa

_local / data:
Lisboa
Dezembro 2017



Índice

1. Introdução	7
2. Desenvolvimento do Programa	9
2.1 Programa Nacional de Diagnóstico Precoce	10
2.2 Paineira das doenças rastreadas em 2016	11
2.3 Reunião anual da Comissão Técnica Nacional	12
2.4 Acreditação de ensaios	13
2.5 Novos testes	13
2.6 Parcerias internacionais	14
2.7 Atividade de divulgação científica	14
3. Centros de Tratamento	17
3.1 Reunião anual	19
3.2 Gestão do setor de distribuição de produtos dietéticos hipoproteicos	23
4. Resultados	25
4.1 Rastreio neonatal	27
4.2 Hipotireoidismo Congénito	29
4.3 Doenças Hereditárias do Metabolismo	31
4.4 Apreciação global	34
4.5 Estudo-piloto da Fibrose Quística	37
5. Conclusões	41
5.1 Eficácia e evolução dos indicadores do Programa	43
5.2 Avaliação da satisfação	46
5.3 Incidência das doenças rastreadas	47
6. Nota final	49
7. Publicações científicas	51
Anexos	59



1

Introdução

Em 2016, o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce (PNDP) completou os seus 37 anos de existência como programa populacional e de saúde pública em Portugal.

Este ano foi marcado pelo financiamento do projeto “DESVENDAR - DEScobrir, VENcer as Doenças rARas”, através do Programa Operacional NORTE2020 (NORTE-46-2015-03)* no eixo prioritário Investigação, Desenvolvimento Tecnológico e Inovação, na continuação do projeto anterior ON2-Novo NORTE financiado por fundos europeus. Este projeto permitiu adquirir vários equipamentos, incluindo um “Next Generation Sequencing (NGS)” para a Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética.

O estudo-piloto de rastreio neonatal da Fibrose Quística (FQ), que abrangeu 270.749 recém-nascidos, foi concluído. Os resultados permitiram identificar 35 casos positivos e demonstraram a necessidade de estabelecer um programa de rastreio neonatal da Fibrose Quística, a integrar no painel do PNDP.

Os Centros de Referência Nacionais para o Tratamento das Doenças Hereditárias do Metabolismo foram reconhecidos oficialmente pelo Ministério da Saúde pelo Despacho n.º 3653/2016, publicado no *Diário da República*, 2.ª série, n.º 50, de 11 de março.

O PNDP continua a ser um Programa muito acarinhado pelos pais dos nossos bebés e respeitado pelos profissionais de saúde.

A todos os médicos, enfermeiros e pessoal administrativo que contribuem direta ou indiretamente para o sucesso do PNDP, o nosso profundo reconhecimento.

A Comissão Executiva do PNDP

Laura Vilarinho

Luísa Diogo

Paulo Pinho e Costa

(*)  NORTE2020
PROGRAMA OPERACIONAL REGIONAL DO NORTE

2

Desenvolvimento do Programa

O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce (PNDP) é um programa universal de saúde pública iniciado em 1979 com o rastreio da Fenilcetonúria e ampliado com o do Hipotireoidismo Congénito em 1981. Nos anos 90 foram realizados estudos pilotos para a Hiperplasia Congénita da Supra-renal e para a Deficiência em Biotinidase em 100.000 recém-nascidos e para a Fibrose Quística (FQ) em 40.000 recém-nascidos. Estes rastreios não foram então incluídos no painel do PNDP por razões já referidas anteriormente.

Em 2004, o painel das doenças rastreadas do PNDP foi alargado progressivamente a outras Doenças Hereditárias do Metabolismo e a diferentes regiões do país, num estudo-piloto que durou 2 anos. Em 2008 já eram rastreadas sistematicamente a nível nacional 25 patologias.

De acordo com as orientações europeias, o estudo-piloto do rastreio neonatal da FQ foi rei-

niciado nos finais de 2013 com uma estratégia diferente da ensaiada anteriormente e foi concluído durante este ano. Os resultados demonstram a necessidade do rastreio neonatal da FQ, a integrar no painel nacional. É fundamental que Portugal possa acompanhar as recomendações internacionais, nomeadamente as da União Europeia na vigilância desta doença.

Durante este ano continuámos a disponibilizar o rastreio neonatal da Anemia das Células Falciformes para responder a solicitações de países africanos, designadamente Angola e Moçambique.

O Despacho n.º 3653/2016 relativo aos Centros de Referência Nacionais para o Tratamento das Doenças Hereditárias do Metabolismo foi publicado no Despacho n.º 3653/2016, publicado no *Diário da República*, 2.ª série, n.º 50, de 11 de março. ([Anexo 1](#)).

2.1 Programa Nacional do Diagnóstico Precoce

Órgãos de Coordenação

Os Órgãos de Coordenação do PNDP ao longo do seu período de funcionamento têm sofrido algumas alterações. O Despacho n.º 752/2010, de 12 de janeiro ([Anexo 2](#)) estabelece a atual composição dos Órgãos de Coordenação do PNDP, passando a existir uma Comissão Executiva e uma Comissão Técnica Nacional, para além do Presidente do Programa. Este é, por inerência, o Presidente do Conselho Diretivo do Instituto Na-

cional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), I.P., podendo este delegar numa personalidade de reconhecido mérito científico.

Os órgãos de coordenação do PNDP foram nomeados nos termos do Despacho n.º 4502/2012, de 29 de março ([Anexo 3](#)). Em 2014, a Comissão Técnica Nacional foi atualizada através do Despacho n.º 7352/2015, de 26 de junho ([Anexo 4](#)).

Composição dos Órgãos do PNDP em 2016:

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 Luísa Diogo, MD, PhD Paulo Pinho e Costa, MD, PhD

A **Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética (URN)** é o braço laboratorial do PNDP. Funciona no Centro de Saúde Pública Doutor Gonçalves Ferreira do INSA, no Porto e está integrada no Departamento de Genética Humana do Instituto Nacional Doutor Ricardo Jorge. É composta pelo Laboratório Nacional de Rastreamentos, o Laboratório de Genética Bioquímica e o Laboratório de Genética Molecular. Nesta Unidade, para além do rastreio neonatal de cerca de 350 recém-nascidos/dia efetua-se a confirmação bioquímica/enzimática e molecular das patologias rastreadas nos casos identificados. Nesta Unidade realiza-se também o diagnóstico de cerca de 500 Doenças Hereditárias do Metabolismo a nível nacional. A Unidade de Investigação e Desenvolvimento (I&D) do Departamento de Genética Humana que funciona neste Centro no Porto apoia e desenvolve projetos no âmbito das Doenças Hereditárias do Metabolismo/Doenças Raras.

2.2 Painel das doenças rastreadas em 2016

As doenças sistematicamente rastreadas constituem um painel de 25 patologias: o Hipotiroidismo Congénito e as 24 Doenças Hereditárias do Metabolismo, para além do rastreio da FQ que se manteve ainda como estudo-piloto ([Tabela 1](#))

Tabela 1 – Painel das doenças integradas no PNPD

I. Aminoacidopatias/ Doenças do Ciclo da Ureia	Fenilcetonúria / Hiperfenilalaninemias Tirosinemia tipo I Tirosinemia tipo II/III Leucínose (MSUD) Homocistinúria clássica Hipermetioninemia (def. MAT1/III) Citrulinemia tipo I Acidúria Arginino-succínica Hiperargininemia
II. Acidúrias orgânicas	Acidúria Propiónica (PA) Acidúria Metilmalónica (MMA, Mut-) Acidúria Isovalérica (IVA) Acidúria 3-Hidroxi-3-Metilglutárica (3-HMG) Acidúria Glutárica tipo I (GA I) 3-Metilcrotonilglicínúria (def. 3-MCC) Acidúria Malónica
III. Doenças da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos	Def. desidrogenase de 3-hidroxi-acilCoA de cadeia curta (SCHAD) Def. desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média (MCAD) Def. desidrogenase de 3-hidroxi-acilCoA de cadeia longa (LCHAD)/TFP Def. desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia muito longa (VLCAD) Def. carnitina-palmitoil transferase I (CPT I) Def. carnitina-palmitoil transferase II (CPT II) / CACT Def. múltipla das desidrogenases dos ácidos gordos (MADD) / Acidúria glutárica tipo II Def. primária em carnitina (CUD)
IV. Fibrose Quística	
V. Hipotiroidismo Congénito	

2.3 Reunião anual da Comissão Técnica Nacional

Realizou-se no dia 24 de novembro a reunião da Comissão Técnica Nacional (CTN) do PNDP, no Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), em Lisboa.

1. Aprovação da agenda
2. Aprovação da Ata 1/2015 da Reunião da CTN do PNDP
3. Apreciação do Relatório do PNDP de 2015
4. Informações sobre o Rastreio Neonatal da FQ
5. Pareceres dos grupos de trabalho sobre o alargamento do PNDP
6. Proposta de Rastreio Neonatal de SCID (*Severe Combined ImmunoDeficiency*)
7. Resultados do inquérito junto dos responsáveis dos Centros de Tratamento do PNDP
8. Aprovação do Regulamento da CTN do PNDP
9. Outros Assuntos

O relatório de atividades de 2015 foi apreciado e o seu conteúdo discutido, realçando-se o interesse da inclusão de dados clínicos, nomeadamente em termos de acompanhamento e evolução dos doentes rastreados.

O rastreio da FQ, apesar de ser consensual a sua mais-valia, ainda se mantém como estudo-piloto até completar os três anos. Foi consensual não haver necessidade do consentimento informado para o rastreio da FQ, uma vez que tal não é necessário para as restantes doenças rastreadas e porque deve prevalecer o melhor interesse da criança. Os Centros de Tratamento que estão a receber os casos rastreados são: Centro Hospitalar Lisboa-Norte (Hospital Santa Ma-

ria), Centro Hospitalar Lisboa Central (Hospital Dona Estefânia), Centro Hospitalar Universitário do Porto, Centro Hospitalar São João e Centro Hospitalar Universitário de Coimbra.

Relativamente ao ponto 5, recebemos uma proposta do Grupo do Glóbulo Vermelho da Sociedade Portuguesa de Hematologia (SPH) para inclusão da Drepanocitose no rastreio neonatal, assim como pedidos da Dra. Anabela Morais e da Dra. Alexandra Dias do Centro Hospitalar Lisboa Norte (Hospital Santa Maria) a reforçar o interesse de se fazer o rastreio neonatal das hemoglobinopatias. O Hospital de Amadora Sintra tem feito o rastreio das hemoglobinopatias em crianças africanas. Entre 1 janeiro de 2013 e 31 outubro de 2016, identificaram 13 doentes com anemia de células falciformes ([Anexo 5](#)).

A *International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies* (IPOPI) enviou uma proposta para inclusão da Imunodeficiência Combinada Grave (SCID) no PNDP, subscrita também pelos pediatras: Dr. João Farela Neves, do Centro Hospitalar de Lisboa Central, Dra. Isabel Esteves, do Centro Hospitalar de Lisboa Norte e Dra. Laura Marques, do Centro Hospitalar do Porto, em representação do Grupo Português de Imunodeficiências Primárias (GPIP) da Sociedade Portuguesa de Imunologia (SPI) ([Anexo 6](#)).

Foi avaliada a possibilidade de integração destas patologias no rastreio neonatal, tendo sido abordado o elevado custo do teste de rastreio, assim como o facto de ser uma doença com uma incidência muito baixa (2 a 3 casos/ano). Foi ainda discutido que, mesmo que o doente seja diagnosticado no rastreio, dificilmente teria acesso

imediatamente ao transplante de medula óssea, porque a lista de espera é longa. Tendo em consideração os prós e contras analisados, foi considerado que a inclusão da SCID no rastreio, não seria uma prioridade, neste momento.

No ponto 7 foi abordado e discutido a possibilidade de retirar duas doenças do rastreio – MATI/III (défice de Metionina Aminotransferase) e a 3-Metilcrotonilglicinúria. O curso destas doenças é na maioria dos casos benigno, e o impacto familiar do diagnóstico, grande. O assunto seria discutido na próxima reunião com os responsáveis dos Centros de Tratamento das Doenças Hereditárias do Metabolismo.

2.4 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 URN foi auditada este ano segundo a norma NP EN ISO 15189, a norma de acreditação para laboratórios clínicos. A primeira auditoria foi externa e efetuada pelo IPAC e realizou-se no dia 19 de maio e a segunda foi interna e realizou-se no dia 27 de outubro.

Esta acreditação é o reconhecimento da competência técnica do Instituto para realizar os testes genéticos agora acreditados - Anexo Técnico de Acreditação nº E0015_2 (Anexo 7).

2.5 Novos testes

Este ano deu-se continuidade à implementação dos marcadores de segundo nível (*second tier*

test) aplicados ao rastreio neonatal de doenças metabólicas, definidas no âmbito do projeto “Atualização tecnológica do Programa Nacional do Diagnóstico Precoce”, financiado pelo ON.2 – Novo Norte (QREN). Procedeu-se à implementação da técnica de HPLC-MS/MS para resolução dos isómeros de C5-carnitina, que permite a separação da isovaleril/2-metilbutirilcarnitina de um interferente isobárico, que é indistinguível na abordagem habitual de rastreio das Doenças Hereditárias do Metabolismo. Este composto interferente é a pivaloilcarnitina, um derivado do ácido pivalico, um excipiente utilizado em alguns fármacos, incluindo um creme utilizado pelas mães para proteção dos mamilos, e está na origem de um número importante de falsos positivos no rastreio da acidúria isovalérica. A metodologia agora disponível para separação destes compostos isobáricos permite eliminar os falsos positivos decorrentes desta interferência, minimizando os custos e efeitos nefastos dos falsos positivos no rastreio neonatal.

Foi também implementado o doseamento da homocisteína total em amostra de sangue seco, que será um marcador de segundo nível para o rastreio da Homocistinúria e do défice em MATI/III.

Em 2014 foi aprovado em Portugal um novo medicamento para a Fenilcetonúria que provou valor terapêutico acrescentado à dieta restritiva em fenilalanina, a sapropterina “Kuvan” já comercializado na Europa conforme Despacho nº 1261/2014, de 14 de janeiro (Anexo 8). Durante este ano, demos continuidade as provas de sobrecarga com a sapropterina (Provas de Kuvan)

para determinar se os doentes com Fenilcetonúria eram “respondedores” segundo o protocolo aprovado.

2.6 Parcerias internacionais

Em 2016, a Unidade de Rastreio Neonatal manteve as colaborações internacionais no âmbito da Investigação e Desenvolvimento (I&D) e nos Programas de Controlo de Qualidade a seguir referidas (Tabela 2).

2.7 Atividade de divulgação científica

No âmbito do PNDP foram efetuadas palestras de esclarecimento sobre o rastreio neonatal destinadas a enfermeiros, professores e alunos do ensino secundário. Foram ainda realizadas visi-

tas de estudo de alunos do ensino secundário e de alunos do programa “Ciência Viva” à Unidade de Rastreio Neonatal.

Na sequência da divulgação do PNDP tiveram lugar as ações de formação “Um Dia com o Diagnóstico Precoce” nos dias 13 de abril (13ª edição) e 12 de outubro (14ª edição). Estas ações de formação realizam-se com regularidade e dirigem-se prioritariamente a profissionais de saúde envolvidos no PNDP. Têm por objetivo reforçar o conhecimento técnico-científico que suporta o rastreio, sendo abordadas especificamente questões de interesse prático para os prestadores de cuidados de saúde, sem descurar a dimensão ética, jurídica e social que lhe são inerentes. Na mesa redonda integrada nesta ação

Tabela 2 – Colaborações internacionais no âmbito da I&D e nos Programas de Controlo de Qualidade, 2016.

Tipo de rede	Designação	Entidade promotora/organizadora	Ano de início
The Region 4 Stork (R4S) Collaborative Project Laboratory Quality Improvement of Newborn Screening	International project MS/MS data NBS	Mayo Clinic, Minnesota, USA, - Region4 Genetics collaborative project www.region4genetics.org	2007
	“DESSENDAR - DEScobrir, VENcer as Doenças rARas”.	Programa Operacional NORTE2020 (NORTE-46-2015-03)	2016
Referência	Comisión de Diagnóstico Perinatal	Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular	2010
Referência	Italian Quality Control Program for Neonatal Screening for Hyperphenylalaninemias	Italian Society for the Study of inherited Metabolic Diseases and Newborn Screening	2009
Referência	Newborn Screening Quality Assurance Program – Proficiency testing	Center for Disease Control and Prevention - CDC	2003
Referência	Newborn Screening Quality Assurance Program – Control Quality	Center for Disease Control and Prevention - CDC	2003
Referência	NEQAS - National External Quality Assessment Scheme	UK NEQAS. The United Kingdom National External Quality Assessment Scheme	1990

foram abordados temas como a colheita de sangue, a conservação e envio das fichas “*Guthrie cards*”, a organização do PNDP, as patologias atualmente rastreadas, critérios de seleção entre outros assuntos.

O sucesso desta ação de formação, que já vai na sua 14ª edição, fica patente no elevado número de inscritos, que superou as três dezenas, vindos de vários pontos do País. O PNDP continuará a organizar esta ação de formação de forma a maximizar a colaboração com os diferentes serviços intervenientes no Programa, contribuindo assim para aumentar a eficiência do mesmo (Anexo 9).

A divulgação do Programa, *vulgo* “teste do pezinho” dirigida aos pais dos recém-nascidos foi efetuada nos locais de saúde onde funciona a consulta de vigilância da gravidez e/ou se processam as respetivas colheitas aos recém-nascidos (Centros de Saúde, Unidades de Saúde Familiares, Hospitais públicos e privados) através da distribuição de panfletos informativos do PNDP (Anexo 10) e da FQ (Anexo 11). Com o intuito de informar os pais sobre a possibilidade de consultar o resultado no *site* do Programa (www.diagnosticoprecoce.pt) foram ainda distribuídos cartazes (Anexo 12) que os incentivam a verificar a receção da ficha de rastreio no Laboratório e o resultado do teste.

Associação de Doentes

A Associação Portuguesa de Fenilcetonúria e outras Doenças Hereditárias do Metabolismo Proteico (APOFEN) é uma Instituição Particular de Solidariedade Social (IPSS), de utilidade pú-

blica, e, como tal, uma organização sem fins lucrativos, em que a missão é estritamente social. O Programa tem dado a sua contribuição técnico-científica sempre que solicitado.



Presidente da Direção – Arq. Rui Barros Silva

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

A APOFEN tem por objetivos contribuir para uma melhoria da qualidade de vida dos portadores de Fenilcetonúria ou outras doenças do metabolismo das proteínas; conseguir uma dieta eficaz, económica e acessível; apoiar as crianças e os jovens com patologia; estimular o convívio quer entre os doentes quer entre os familiares; promover e divulgar os novos conhecimentos científicos e experiências nessas áreas e apoiar todo o tipo de situações que venham a surgir relacionados com as doenças.

Para a realização dos seus objetivos desenvolve as seguintes ações:

- Promove a divulgação a nível nacional, de todas as informações respeitantes às doenças hereditárias do metabolismo das proteínas (DHMP) e aos métodos modernos de tratamento das doenças;

- Estabelece intercâmbio com Organizações Internacionais Congéneres;
- Presta serviços aos doentes DHMP e aos familiares diretamente relacionados, promovendo a defesa e o exercício dos respetivos direitos, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida;
- Promove a integração social das crianças e jovens DHMP com vista ao sucesso escolar e profissional adequando medidas de suporte compatíveis com a patologia”.

A APOFEN publica um boletim informativo “*Tribólicas*”, que é emitido bimestralmente onde divulga as suas atividades sociais e científicas e está disponível em www.apofen.pt (Anexo 13). Anualmente promove um Encontro Nacional, que este ano se realizou nos dias 21, 22 e 23 de outubro, na Foz do Arelho, em Óbidos e cujo tema abordado foi “A Família”.

3

Centros de Tratamiento



Os Centros de Referência na área de Doenças Hereditárias do Metabolismo foram definidos este ano e objeto do Despacho n.º 3653/2016, publicado no *Diário da República*, 2.ª série, n.º 50, de 11 de março, de que fazem parte os seguintes Centros Hospitalares:

- Centro Hospitalar São João, E.P.E.
- Centro Hospitalar e Universitário do Porto, E. P. E.
- Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.
- Centro Hospitalar de Lisboa Norte, E. P. E.
- Centro Hospitalar de Lisboa Central, E. P. E.

3.1 Reunião anual

A reunião anual da Comissão Executiva do PNDP com os Centros de Tratamento realizou-se no Hospital Pediátrico em Coimbra, no dia 21 de fevereiro de 2017, após convocatória do Presidente do Conselho Diretivo do Instituto Ricardo Jorge, e por inerência do cargo, Presidente do PNDP.

Nesta reunião de trabalho foi abordado o número de recém-nascidos estudados durante o ano (87.577) e o número de casos diagnosticados (84). Comparativamente ao ano anterior, foram rastreados mais cerca de 2.519 recém-nascidos e no total diagnosticados mais 29 casos (55 *versus* 84).

Foram discutidos ainda vários assuntos relacionados com as patologias rastreadas:

I-Doenças Hereditárias do Metabolismo

Na parte da manhã realizou-se a reunião relativa ao rastreio Metabólico do PNDP. Estiveram presentes os seguintes especialistas em Doenças Metabólicas dos Centros de Tratamento:

- Dra. Anabela Bandeira/Dr. Manuela Almeida – Centro Hospitalar e Universitário do Porto
- Dra. Esmeralda Rodrigues/Dra. Teresa Campos – Centro Hospitalar de São João
- Doutora Luísa Diogo – Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (Hospital Pediátrico de Coimbra)
- Dra. Ana Gaspar – Centro Hospitalar Lisboa Norte (Hospital Santa Maria)
- Dra. Helena Santos – Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho
- Dra. Sílvia Sequeira e Dra. Ana Cristina Ferreira – Centro Hospitalar Lisboa Central – Hospital Dona Estefânia
- Dra. Isabel Monteiro – Centro Hospitalar de Ponta Delgada
- Dra. Luísa Rodrigues – Centro Hospitalar de Ponta Delgada

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 39 doentes rastreados. Os Centros de Tratamento apresentaram os aspetos clínicos dos respetivos doentes. Foram revistos os casos maternos identificados através do rastreio do recém-nascido.

Foi discutida a pertinência da exclusão do défice de MATI/III e da Metilcrotonilglicinúria do painel de doenças rastreadas. Concluiu-se pela manutenção do rastreio da 3-metilcrotonilglicinúria nos mesmos moldes pois há casos sintomáticos descritos. Quanto ao rastreio do défice de MATI/III, ficou acertado que se deve manter no painel das doenças rastreadas, mas o caso só será referenciado ao Centro de Tratamento se os níveis de metionina forem 300 μM ou superiores na amostra de repetição e/ou se a homocisteína total estiver elevada (até agora a homocisteína total não era quantificada como segundo marcador, e o caso era referenciado se a metionina na amostra de repetição fosse superior a 50 μM).

Evolução clínica dos casos rastreados

Na reunião da Comissão Técnica Nacional de 2015 foi reforçada a necessidade de se divulgar em próximo relatório de atividades a evolução clínica dos casos rastreados no PNDP, designadamente no que se refere às patologias constantes do alargamento do mesmo a partir de 2004. Nesse sentido, foi enviado aos Centros de Tratamento em março de 2016 um inquérito de base Excel[®] com vista a proceder à recolha dos dados dos casos de Doença Hereditária do Metabolismo rastreados entre 2004 e 2014, com os seguintes campos principais, para muitos dos quais havia lista de resposta possíveis, de modo a uniformizar essas mesmas: Centro de Tratamento (CT), diagnóstico, data de nascimento, idade gestacional, idades do 1^o e 2^o testes, do primeiro contacto a partir do CT, idade do bebé na altura da colheita para confirmação, clínica, idade de apresentação, tratamento específico,

clínica crónica - especificar, clínica aguda - crises - nº de crises-especificar, idade início do tratamento, dieta, fármacos e suplementos.

Apesar de se aguardar a resposta do Centro de Tratamento que segue o maior número de doentes, foi feita a análise das respostas referentes à patologia mais frequente, défice da β -oxidação dos ácidos gordos de cadeia média (MCAD) e àquelas cuja inclusão no rastreio é mais controversa, défice de MATI/III e Metil-crotonil-glicinúria. Dos 41 doentes com MCAD avaliados, um tinha falecido aos 10 meses. Os restantes (40) tinham entre 2 e 12 anos de idade (mediana: 6 anos). Vinte e três tinham tido uma crise metabólica (hipoglicémia), entre o período neonatal e os 3 anos. Três quartos fazia tratamento com carnitina e dieta normal ou com ligeira restrição de lípidos (Figura 1).

Esta figura ainda refere que em 23 doentes (56%) já foi registada uma crise e em 12 (52%) está ocorrido durante o 1^o ano de vida.

Foram analisados 16 casos com défice de MATI/III, 13 dos quais seguidos no Centro Hospitalar do Porto, com idades entre os 2 e os 12 anos e estavam assintomáticos e sem necessidade de tratamento.

Dos 15 casos com o diagnóstico de Metil-crotonil-glicinúria, um tinha apresentado clínica de intoxicação aos 1,5 meses de idade e necessitando de tratamento específico, tendo emigrado com a família para o Reino Unido aos 18 meses. Dos restantes, assintomáticos, três estavam medicados com carnitina e um também com dieta de restrição proteica e mistura de aminoácidos.

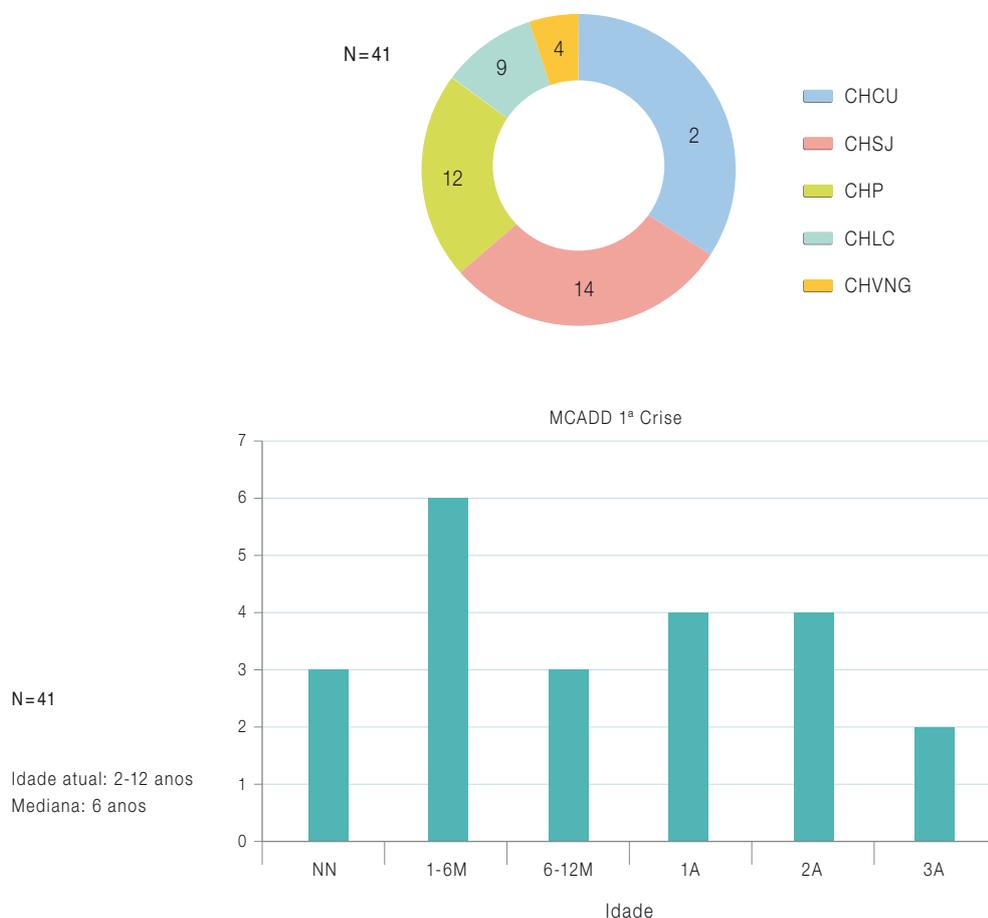


Figura 1 – Défice da β -oxidação dos ácidos gordos de cadeia média (MCAD), evolução de 41 doentes rastreados entre 2004 e 2014.

Estes resultados foram apresentados e discutidos em reunião da Comissão Técnica Nacional do PNDP em 24 de novembro deste ano em Lisboa e na reunião com os Centros de Tratamento em fevereiro de 2017, em Coimbra.

Naquelas reuniões foi proposto um inquérito a fazer aos pais, cuja implementação aguarda revisão, oportunidade e financiamento.

II- Hipotiroidismo Congénito

Na reunião da parte da tarde foram apreciados e discutidos os 45 casos rastreados de Hipotiroidismo

Congénito, assim como as formas transitórias identificadas. Para além dos elementos da Comissão Executiva, estiveram presentes nesta reunião os seguintes especialistas de Endocrinologia Pediátrica dos seguintes Centros de Tratamento:

- Prof. Manuel Fontoura e Dra. Rita Santos Silva – Centro Hospitalar São João
- Dra. Rosa Arménia Campos – Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho
- Dra. Alice Mirante – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

- Dra. Lurdes Sampaio – Centro Hospitalar Lisboa Norte
- Dra. Isabel Monteiro – Centro Hospitalar de Ponta Delgada (Serviço de Neonatologia)
- Dra. Luísa Rodrigues – Centro Hospitalar de Ponta Delgada

A responsável da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Centro Hospitalar Lisboa Norte (CHLN), Dra. Lurdes Sampaio, disponibilizou um texto sobre o funcionamento deste Centro de Tratamento (A), assim como uma revisão sobre a segunda década de seguimento do Hipotiroidismo Congénito (B), que foi apresentado no Congresso Internacional “*Excellence in Pediatrics*” que decorreu em Londres de 8 a 10 de dezembro, para integrar neste relatório.

A) CHLN – Funcionamento do Centro de Tratamento das Doenças Hereditárias do Metabolismo

«A Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Serviço de Pediatria Médica, Departamento de Pediatria do Hospital de Santa Maria – CHLN é Centro de Tratamento do Hipotiroidismo Congénito diagnosticado no âmbito do PNDP desde 1983. A equipa clínica é constituída atualmente por três pediatras com diferenciação em Endocrinologia Pediátrica e são-nos referenciados os casos diagnosticados a nível de toda a região Sul do país. Possuímos um protocolo de seguimento próprio, que tem vindo a ser atualizado de acordo com orientações internacionais e com o conhecimento científico recente. Logo após a referência efetuada pela Unidade de Rastreio Neonatal de um caso suspeito ou compatível, fazemos o contacto com a família para

se poder iniciar a terapêutica de substituição, tão precocemente quanto possível – neste momento, a média de início de tratamento situa-se pelos 10-12 dias de vida. A primeira consulta é geralmente agendada para os dias seguintes e o protocolo de seguimento implica consultas regulares em que é feita a vigilância clínica e laboratorial, sendo as alterações necessárias à terapêutica comunicadas posteriormente por telefone, para maior comodidade das famílias. Existe um protocolo de colaboração com a Consulta de Desenvolvimento do nosso Departamento, sendo feitas avaliações nas idades chave ou sempre que necessário. Este seguimento mantém-se ao longo de toda a idade pediátrica – neste momento até aos 18 anos - sendo feita a referência para seguimento na vida adulta conforme os casos. O diagnóstico etiológico final é geralmente efetuado através de cintigrafia tiroideia feita no nosso Serviço de Medicina Nuclear, sendo o maior número de casos correspondente a disgenésia tiroideia (tiroideia ectópica, sobretudo sub-lingual). A mudança dos valores limite para o rastreio e a melhoria dos cuidados neonatais com o aumento do número de prematuros viáveis tem trazido novos desafios e aumento dos casos referenciados. Temos procurado analisar toda esta experiência acumulada ao longo de mais de três décadas e de centenas de pacientes, de forma a melhorar os nossos cuidados e também transmiti-la na nossa atividade formativa diária de dezenas de internos e alunos.»

B) CHLN – Revisão sobre a segunda década de seguimento do Hipotiroidismo Congénito enquanto Centro de Tratamento das Doenças Hereditárias do Metabolismo

Portuguese Neonatal Congenital Hypothyroidism Screening Program: the Second Decade

Catarina Salgado¹, Sara Vaz², Patrícia Romão¹, Brígida Robalo¹, Carla Pereira¹, Lurdes Sampaio¹

¹ Pediatric Department, Santa Maria Hospital, Lisbon, Portugal; ² Pediatric Department, Divino Espírito Santo Hospital, Azores, Portugal.

Introduction: Congenital hypothyroidism (CH) is the most frequent congenital endocrine disorder (estimated incidence 1: 3000/4000 live births) and its early detection and prompt treatment are essential for the avoidance of serious consequences, especially cognitive disorders. Neonatal screening in Portugal has been implemented in 1981 and since 1983 our Pediatric Department is the treatment center of CH at the southern part of the country.

Purpose: The aim of this study is to characterize patients diagnosed with CH in the second decade of neonatal screening (1993-2002) and to evaluate clinical manifestations and prognosis according to early initiation of therapy, hormonal control and type of defect identified by scintigraphy.

Materials and Methods: Retrospective study of data from clinical records of patients diagnosed with CH between 1993 and 2002 followed in pediatric endocrinology pediatric ambulatory. The collected data included: risk factors for thyroid disease, early and late clinical manifestations, type of defect identified by scintigraphy, initial therapy and response. It was defined good therapeutic control if TSH < 6.3 mIU/L and total T4 > 10 mcg/dl.

Results: 124 children are studied, two-thirds were females, 27.4% had family history of thyroid disease, 98 have permanent CH and the most frequent type of defect identified in scintigraphy was ectopy (n = 36). Early symptoms of hypothyroidism were present in 82.3% of cases (macroglossia as the most frequent), which may be related to the fact that the beginning of treatment might still be limited by the capacity of diagnostic methods at that time. More than a half of the children had late manifestations and school failure was the most frequent (33%). The beginning of therapy before 30 days of life was associated with better hormonal control up to 3 years ($p = 0.022$) and less late manifestations ($p = 0.024$). A higher TSH value in the first month of therapy was associated with Page 36 of 118 Pediatrics, Cogent Medicine (2016), 3: 1265203 <http://dx.doi.org/10.1080/2331205X.2016.1265203> psychomotor developmental disorders ($p = 0.047$). Agenesis of the thyroid gland was associated with a higher TSH value ($p < 0.01$) and a more difficult therapeutic control up to 3 years ($p = 0.03$).

Conclusion: Early beginning of therapy was associated with a better hormonal control and less late manifestations. School failure is the most important late manifestation, which reinforces the need of a multidisciplinary follow-up with regular psychomotor development evaluations.

3.2 Gestão do setor de distribuição de produtos dietéticos hipoproteicos

A consulta de Nutrição do Centro Hospitalar e Universitário do Porto continua a ser responsável pela gestão, a nível nacional, do setor de distribuição de produtos dietéticos hipoproteicos, participados pelo Ministério da Saúde, para todas as Doenças Hereditárias do Metabolismo (DHM) que deles necessitem, conforme o Despacho nº 14319/2015, de 29 de junho.



4

Resultados



4.1 Rastreio neonatal

Em 2016, na Unidade de Rastreio Neonatal foram estudados 87.577 recém-nascidos, com a seguinte distribuição temporal e distrital apresentada na [Tabela 3](#).

No âmbito do rastreio neonatal foram ainda efetuados mais 437 estudos a bebés nascidos no estrangeiro, nomeadamente Angola e Moçambique, que foram contratualizados com Centros Médicos desses países. Muitos daqueles estudos incluíram o rastreio de Anemia das Células Falciformes,

devido à alta incidência desta doença nessas regiões.

Se analisarmos o número de recém-nascidos rastreados por semestres verificamos que no segundo semestre foram estudados mais 2.061 do que no semestre anterior (42.758 *versus* 44.819). Esta é uma situação que acontece frequentemente, sem termos uma explicação para este facto ([Figura 2](#)). Este ano estudamos mais 2.519 recém-nascidos do que no ano anterior o que revela uma tendência para o aumento da natalidade.

Tabela 3 – Distribuição dos recém-nascidos estudados em 2016, por distrito e por mês.

Distrito	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Total
Aveiro	380	316	372	304	370	379	352	429	387	364	391	372	4.416
Beja	91	73	79	89	98	113	67	91	121	72	104	100	1.098
Braga	461	487	540	483	585	567	517	637	645	552	538	526	6.538
Bragança	45	58	61	44	61	50	47	53	64	53	51	41	628
Castelo Branco	85	89	90	82	76	96	82	84	98	80	86	86	1.034
Coimbra	324	296	285	292	298	334	301	330	340	288	327	328	3.743
Évora	113	110	92	95	113	101	113	115	99	93	105	85	1.234
Faro	347	301	359	308	337	377	353	381	408	358	344	327	4.200
Guarda	73	57	67	62	59	49	68	54	83	71	70	65	778
Leiria	252	275	275	260	280	304	291	323	338	259	250	254	3.361
Lisboa	2.013	1.926	2.124	1.920	2.260	2.230	1.979	2.295	2.214	2.168	2.084	2.091	25.304
Portalegre	57	50	46	42	41	65	44	65	51	57	51	47	616
Porto	1.305	1.247	1.302	1.263	1.321	1.398	1.249	1.480	1.489	1.431	1.360	1.331	16.176
Madeira	182	139	154	145	144	152	144	175	158	158	139	164	1.854
Açores	187	166	190	180	209	157	167	214	216	197	172	205	2.260
Santarém	248	217	244	196	217	247	213	244	244	245	223	229	2.767
Setúbal	519	501	548	521	552	588	547	544	582	609	555	524	6.590
Viana do Castelo	122	104	104	121	146	133	117	149	165	130	144	114	1.549
Vila Real	76	101	76	88	88	103	76	112	110	93	83	93	1.099
Viseu	195	184	212	171	191	211	196	189	234	152	202	195	2.332
Total	7.075	6.697	7.220	6.666	7.446	7.654	6.923	7.964	8.046	7.430	7.279	7.177	87.577

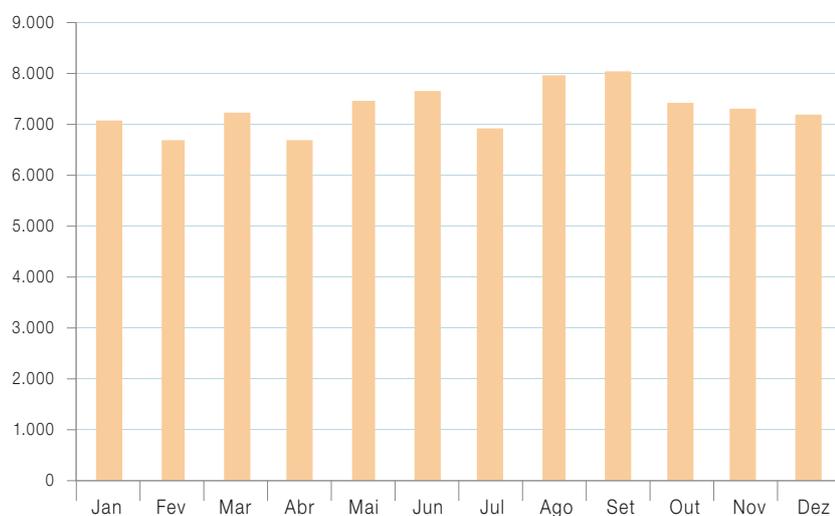


Figura 2 – Representação da distribuição dos recém-nascidos ao longo do ano de 2016.

Um bom indicador deste Programa de Saúde Pública é o facto de a cobertura nacional se ter mantido nos 100%, como se pode visualizar na Figura 3. Segundo os dados do Instituto Nacional de Estatística (INE), em 2016 nasceram 87.093 bebés. A ligeira diferença verificada entre o número de bebés rastreados e os registados pelo INE é expectável e deve-se, em parte, a fa-

tores 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.

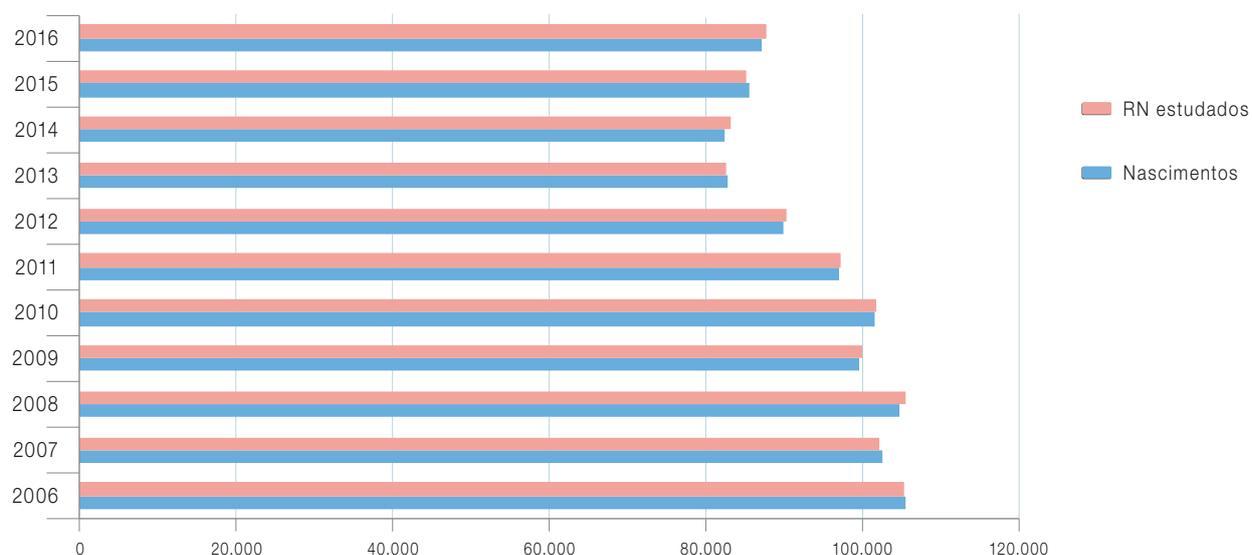


Figura 3 – Número de recém-nascidos estudados versus ano, no período de 2006 a 2016.

Para além das amostras de rastreio dos recém-nascidos, estudámos mais 1.439 amostras (mais 432 amostras que no ano anterior) relativas a repetições realizadas em grandes prematuros (idade gestacional <30 Semanas e/ou um peso <1.500 gr). Conforme protocolo aprovado em 2014 para o rastreio do Hipotiroidismo Congénito a estes bebés, pela imaturidade no seu eixo hipotálamo-hipofisário, devem efetuar três colheitas, para evitar falsos negativos no rastreio.

4.2 Hipotiroidismo congénito

Na [Figura 4](#) encontra-se representado o algoritmo atualmente utilizado no rastreio do Hipotiroidismo Congénito (HC). Tal como podemos observar na [Tabela 4](#), esta estratégia tem-nos

permitido identificar as formas moderadas desta doença.

O rastreio 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).

Em 2016 foram identificados 45 casos de Hipotiroidismo Congénito. Na [Tabela 4](#) é apresentada a distribuição por distrito/região, Centro de Tratamento assim como os valores de TSH e T4 total dos positivos ao rastreio.

Neste ano, a incidência encontrada para esta patologia foi de 1: 2.136.

Os casos positivos ao rastreio foram enviados para o Centro de Tratamento mais próximo da

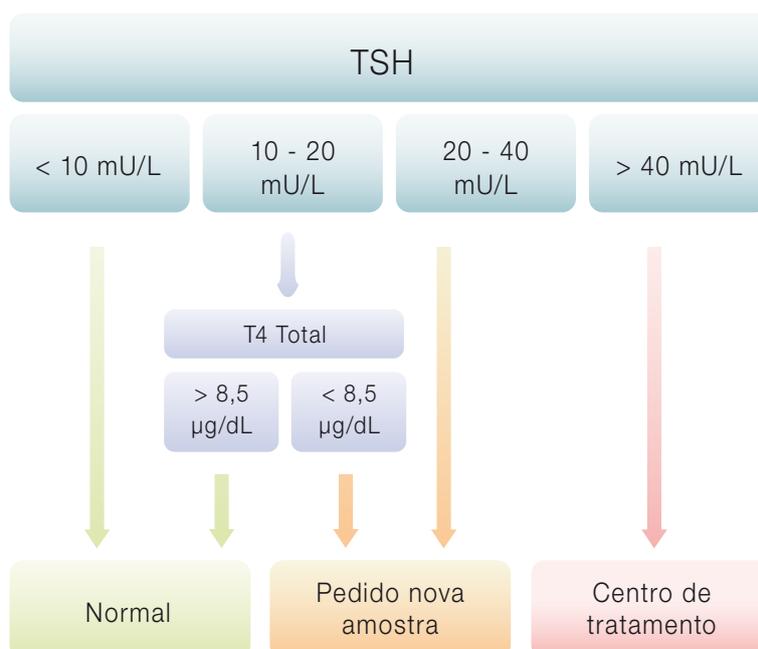


Figura 4 – Algoritmo utilizado no rastreio neonatal do Hipotiroidismo Congénito.

Tabela 4 – Casos de Hipotiroidismo Congénito (HC) rastreados em 2016.

Caso/ Género	Distrito/ Região	Centro de tratamento	TSH VR*: <10 mU/L	T4 total VR*: 6,5-17,5 µg/dL	Idade de início de tratamento (dias)
1 /M	Porto	Centro Hospitalar do Porto	17,7	11,3	Em avaliação (T21)
2 /M	Leiria	Centro Hospitalar Universitário Coimbra	284,0	2,8	15
3 /M	Lisboa	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	15,6-67,1	11,3-2,5	Em avaliação
4 /F	Lisboa	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	50,3	6,4	8
5 /F	Lisboa	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	27,1-108,0	9,4-2,3	Em avaliação
6 /M	Porto	Centro Hospitalar São João	3,0-6,1	12,8-9,4	Em avaliação
7 /M	Porto	Centro Hospitalar São João	347,0	1,4	10
8 /M	Aveiro	Centro Hospitalar Universitário Coimbra	96,0	3,6	18
9 /M	Porto	Centro Hospitalar São João	278,0	2,4	13
10 /F	Lisboa	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	17,9-24,0	22,3-9,4	Em avaliação
11 /M	Santarém	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	127,0	2,7	8
12 /F	Porto	Centro Hospitalar Gaia/Espinho	6,8-33,4	1,9-5,1	Em avaliação
13 /M	Faro	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	13,7-2,2	5,9-5,3	Em avaliação
14 /M	Açores	Hospital Ponta Delgada	181,0	2,8	11
15 /M	Lisboa	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	0,1-0,7	0,5-0,4	Em avaliação/grande prematuridade
16 /M	Aveiro	Centro Hospitalar Gaia/Espinho	11,0-0,7	4,0-4,8	Em avaliação
17 /M	Almada	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	3,5-0,4	5,6-2,8	Em avaliação/grande prematuridade
18 /F	Faro	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	262,0	4,8	7
19 /M	Coimbra	Centro Hospitalar Universitário Coimbra	36,0-32,9	5,6-6,9	Em avaliação
20 /F	Lisboa	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	422,0	5,2	5
21 /M	Coimbra	Centro Hospitalar Universitário Coimbra	20,5-15,3	14,2-13,2	Em avaliação
22 /F	Aveiro	Centro Hospitalar Gaia/Espinho	167,0	3,2	8
23/M	Lisboa	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	10,0-3,2	7,0-5,9	Em avaliação (T21)
24/F	Porto	Centro Hospitalar São João	581,0	2,0	12
25/M	Braga	Centro Hospitalar São João	15,3-77,2	10,8-3,1	Em avaliação
26/M	Braga	Centro Hospitalar São João	83,3-72,5	7,6-4,4	Em avaliação
27/M	Setúbal	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	19,3-17,4	16,7-12,7	Em avaliação
28/M	Santarém	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	129,0	8,8	7
29/F	Lisboa	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	76,2	13,2	7
30/M	Lisboa	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	17,2-6,5	8,6-10,4	7
31/F	Lisboa	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	13,3-4,0	9,1-6,7	Em avaliação
32/M	Lisboa	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	208,0	0,6	10
33/M	Setúbal	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	153,0-310,0	<1,5	Em avaliação
34/F	Porto	Centro Hospitalar Gaia/Espinho	33,2-19,0	6,7-9,3	Em avaliação
35/M	Setúbal	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	112,0	2,2	8
36/F	Bragança	Centro Hospitalar São João	16,4-125,0	9,2-1,9	Em avaliação
37/M	Lisboa	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	39,1-37,9	3,6-4,2	Em avaliação
38/F	Lisboa	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	52,6	6,6	11
39/F	Coimbra	Centro Hospitalar Universitário Coimbra	57,9	5,9	12
40/F	Guimarães	Centro Hospitalar São João	51,4	8,4	10
41/F	Viseu	Centro Hospitalar Universitário Coimbra	20,2-52,2	14,4-7,3	Em avaliação
42/M	Lisboa	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	215,0	1,2	12
43/F	Lisboa	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	145,0	5,9	12
44/F	Porto	Centro Hospitalar Gaia/Espinho	45,4	5,9	16
45/F	Porto	Centro Hospitalar São João	333,0	1,3	7

* Valor de referência da TSH para recém-nascidos de termo; T21 – trissomia 21; Em avaliação – doentes que estão em avaliação pelos Centros de Tratamento.

área de residência, embora seja dada aos pais a possibilidade de serem acompanhados num Centro da sua preferência. A comunicação dos resultados aos Centros de Tratamento ocorreu em média aos 10,2 dias de vida do bebé.

A maioria dos casos rastreados com suspeita de HC era da zona sul do país (cerca de 51,1% dos casos). Assim sendo, o Centro de Tratamento do Hospital Santa Maria - Centro Hospitalar Lisboa Norte continua a ser o Centro para o qual é enviado o maior número de doentes com HC. Em 2016, a percentagem mais alta destes doentes é do género masculino (cerca de 57,8% dos casos) ao contrário do que normalmente é registado para esta doença.

Os casos 15 e 17 faleceram devido a complicações inerentes à sua grande prematuridade.

O Hipotiroidismo Congénito familiar é muito raro, pois, estima-se que exista um caso em cada 300 doentes diagnosticados. Caso do doente 40 que apresenta uma forma familiar de hipotiroidismo, tendo um irmão, nascido em 2010 com a mesma patologia, diagnosticado no Rastreio Neonatal.

Na altura da comunicação do resultado, a maioria dos doentes ainda estavam assintomáticos. Temos no entanto a referir os casos 1 e 23 que são portadores de Trissomia 21.

Na [Tabela 4](#) os casos referidos como “em avaliação” são bebés com valores moderadamente elevados ao rastreio. Estes recém-nascidos só iniciaram tratamento com L-tiroxina, após uma segunda colheita e depois da repetição do doseamento da TSH e da avaliação da T4

total. Uma vez que alguns tiveram uma rápida resposta à terapêutica podemos estar perante formas transitórias da doença e assim, estes casos serão avaliados durante o ano seguinte. Houve o registo de uma mãe portadora de Tiroidite de Hashimoto (D. autoimune) o que pode justificar um aumento transitório da TSH ao rastreio.

4.3 Doenças Hereditárias do Metabolismo

Em 2016 foram diagnosticados 39 recém-nascidos com Doenças Hereditária do Metabolismo, conforme referido na [Tabela 5](#), sendo 53,8% do género feminino. Através do rastreio neonatal, para além destes casos, foram ainda identificados dois casos maternos de Acidúria 3-Metil-Crotonil -Glicinúria (défice em 3-metilcrotonil CoA carboxilase), um de Acidúria Glutárica tipo I e um outro caso em que a mãe também é portadora de défice de MCAD assim como o seu filho (caso 6).

Este ano a incidência encontrada para as DHM rastreadas foi de 1:2.246.

A comunicação de resultados positivos aos Centros de Tratamento foi efetuada em média aos 9,3 dias de vida dos recém-nascidos e o início de tratamento foi efetuado no dia da referência ou eventualmente no dia seguinte. É de realçar que 46% dos casos dos casos suspeitos de Doenças Hereditárias do Metabolismo foram referenciados para Centros de Tratamento da zona sul do país.

Tabela 5 – Casos de Doenças Hereditárias do Metabolismo identificados no rastreio neonatal, em 2016.

Caso/ Género	Patologia	Distrito/Região	Centro de tratamento	Idade de início de tratamento (dias)
1/F	Défice de MCAD	Braga	Centro Hospitalar do Porto	8
2/F	Hiperfenilalanina moderada	Aveiro	Centro Hospitalar do Porto	Controlo
3/F	Hiperfenilalanina moderada	Braga	Centro Hospitalar do Porto	Controlo
4/F	Défice primário em carnitina	Lisboa	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	Em avaliação
5/M	Défice de MCAD	Beja	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	5
6/M	Défice de MCAD	Faro	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	13
7/M	Défice de MAT I/III	Leiria	Centro Hospitalar Universitário Coimbra	Em avaliação
8/M	Défice de LCHAD	Setúbal	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	10
9/M	Défice de MCAD	Beja	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	6
10/F	Défice de MCAD	Setúbal	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	9
11/F	Défice de MCAD	Beja	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	9
12/M	Acidúria Glutárica tipo I	Viana do Castelo	Centro Hospitalar de São João	9
13/M	Acidúria 3-Hidroxi-3-Metilglutárica	Porto	Centro Hospitalar de São João	1
14/F	Défice de MCAD	Portalegre	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	12
15/F	Défice de MCAD	Beja	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	9
16/F	Défice de MAT I/III	Porto	Centro Hospitalar de São João	Em avaliação
17/F	Acidúria Glutárica tipo I	Porto	Centro Hospitalar Universitário Coimbra	13
18/M	Fenilcetonúria	Aveiro	Centro Hospitalar Gaia/Espinho	12
19/F	Fenilcetonúria	Vila Real	Centro Hospitalar de São João	8
20/F	Défice de MCAD	Évora	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	Colheita c/2 meses
21/M	Fenilcetonúria	Porto	Centro Hospitalar de São João	8
22/F	Défice de MCAD	Lisboa	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	11
23/F	Acidúria Metilmalónica (défice Cobalamina -cb1C)	Braga	Centro Hospitalar de São João	10
24/M	Défice de MCAD	Santarém	Centro Hospitalar Universitário Coimbra	13
25/M	Acidúria Metilmalónica (défice Cobalamina -cb1C)	Braga	Centro Hospitalar de São João	Em avaliação
26/F	Hiperfenilalanina moderada	Porto	Centro Hospitalar do Porto	Controlo
27/M	Citrulinemia	Lisboa	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	26 (pedido por sangue insuficiente)
28/M	Défice de MCAD	Beja	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	8
29/M	Défice de MAT I/II	Leiria	Centro Hospitalar Universitário Coimbra	Em avaliação
30/M	Défice de MCAD	Setúbal	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	15
31/M	Fenilcetonúria	Viseu	Centro Hospitalar Universitário Coimbra	9
32/F	Hiperfenilalanina moderada	Braga	Centro Hospitalar do Porto	Controlo
33/M	Galactosemia	Porto	Centro Hospitalar de São João	8
34/F	Défice de MAT I/III	Faro	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	Em avaliação
35/F	Défice de MCAD	Santarém	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	12
36/F	Défice de MCAD	Lisboa	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	11
37/F	Défice de MCAD	Évora	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	5
38/F	Défice de MCAD	Porto	Centro Hospitalar de São João	9
39/M	Leucínose	Porto	Centro Hospitalar do Porto	8

No painel das doenças rastreadas em Portugal não está incluída a Galactosemia Clássica (défice da galactose 1-fosfato-uridiltransferase). Estima-se que esta doença tenha uma incidência de 1:50.000 a 1:60.000 dos recém-nascidos. No en-

tanto, aquando do rastreio de um recém-nascido se identifica valores de tirosina e fenilalanina elevados, procede-se de imediato à determinação da galactose total. Se este marcador estiver elevado permite-nos suspeitar de um diagnóstico

de Galactosemia. Recorrendo a esta estratégia, durante este ano, identificámos um caso de um recém-nascido com esta patologia. O bebé ainda se encontrava no domicílio e apresentava, na amostra de rastreio, uma tirosina de 555 μM (N: 17-210), uma fenilalanina de 181 μM (N: <150) e uma galactose de 66 mg/dL (N: <5). Esta mesma abordagem já nos anos anteriores nos tinha permitido identificar outros casos de Galactosemia. Perante estes dados e com esta abordagem, provavelmente estaremos a identificar a grande maioria dos casos de Galactosémia Clássica nascidos em Portugal.

As quatro hiperfenilalaninemias moderadas referidas na [Tabela 5](#) são casos que ao rastreio e posteriormente na amostra de confirmação revelaram valores de fenilalanina superiores a 150 μM , assim como, uma razão de fenilalanina/tirosina superior a 1,5. Estes bebés são enviados aos respetivos Centros de Referência para avaliação. Se nos controlos periódicos e após a diversificação alimentar com consequente aumento do aporte proteico se verificar que os valores de fenilalanina são superiores a 360 μM (6 mg/dL), estes bebés são considerados Fenilcetonúricos e devem iniciar tratamento com baixo teor em fenilalanina.

Em 17 dos 39 casos positivos foi identificado um défice de MCAD, doença da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos, sendo 82% da zona Sul.

Nos doentes em que o data de início de tratamento na [Tabela 5](#) está referida como “em avaliação” são aqueles em que o tratamento só foi iniciado após confirmação do diagnóstico numa segunda colheita de sangue.

Durante este ano não tivemos conhecimento de nenhum caso falso negativo no rastreio neonatal.

Falsos positivos

Identificamos um caso falso positivo de défice em cobalamina devido à mãe ser *vegan* e o recém-nascido estar com aleitamento materno exclusivo.

Tivemos ainda mais três casos de falsos positivos devido a Doenças Hereditárias do Metabolismo de causa materna, em que os respetivos bebés apresentaram valores de carnitina muito baixa ao rastreio. Nestes casos solicitamos uma amostra de repetição ao bebé e uma amostra à mãe. Na amostra materna identificamos uma acidúria glutárica tipo I que foi enviada para o Centro Hospitalar São João, um défice do transportador de carnitina (CUD) cuja mãe apresentava um cansaço ligeiro, e foi enviada para o Centro Hospitalar Lisboa Norte e um défice de MCAD (teve 3 filhos e todos apresentaram carnitina baixa ao nascimento) e que ainda não tinha sido investigada.

O rastreio permitiu a identificação de um recém-nascido com tirosina (1400 μM) e metionina (125 μM) elevadas e ao qual foi solicitado uma nova amostra e verificou-se que apresentava uma acidose metabólica, gemido, alterações dos fatores da coagulação, aumento das transaminases e da CK e hipoglicemia. Após exclusão das patologias rastreadas, o Centro de Tratamento (Centro Hospitalar do Porto) investigou este bebé e chegou ao diagnóstico de Citopatia Mitocondrial devido a mutações no

gene DGUOK associado à Síndrome de Depleção do DNA mitocondrial.

4.4 Apreciação global

O número de casos confirmados em 2016 assim como o respetivo Centro de Tratamento para o qual foram enviados estão referidos na [Tabela 6](#) e a incidência na [Tabela 7](#).

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. Este ano a comunicação global dos casos positivos ocorreu, em média, aos 9,8 dias de vida do bebé.

Atendendo a que a colheita é 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 na [Figura 5](#). 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 significativo do número de colheitas realizadas ao 3º dia relativamente ao ano anterior.

Tabela 6 – Distribuição global dos casos rastreados em 2016, por Local de Tratamento.

Doença	Nº casos	Local de tratamento				
		Porto	Lisboa	Coimbra	Madeira	Açores
Hipotiroidismo Congénito	45	15	23	6	0	1
Doenças Hereditárias do Metabolismo	39	16	18	5	0	0
Total	84	31	41	11	0	1

Tabela 7 – Incidência anual do Hipotiroidismo Congénito e das 24 Doenças Hereditárias do Metabolismo rastreadas em 2016.

Recém-nascidos estudados	Doença	Nº de casos	Prevalência ao nascimento
87.577	Hipotiroidismo Congénito	45	1:2.136
87.577	Doenças Hereditárias do Metabolismo	39	1:2.246

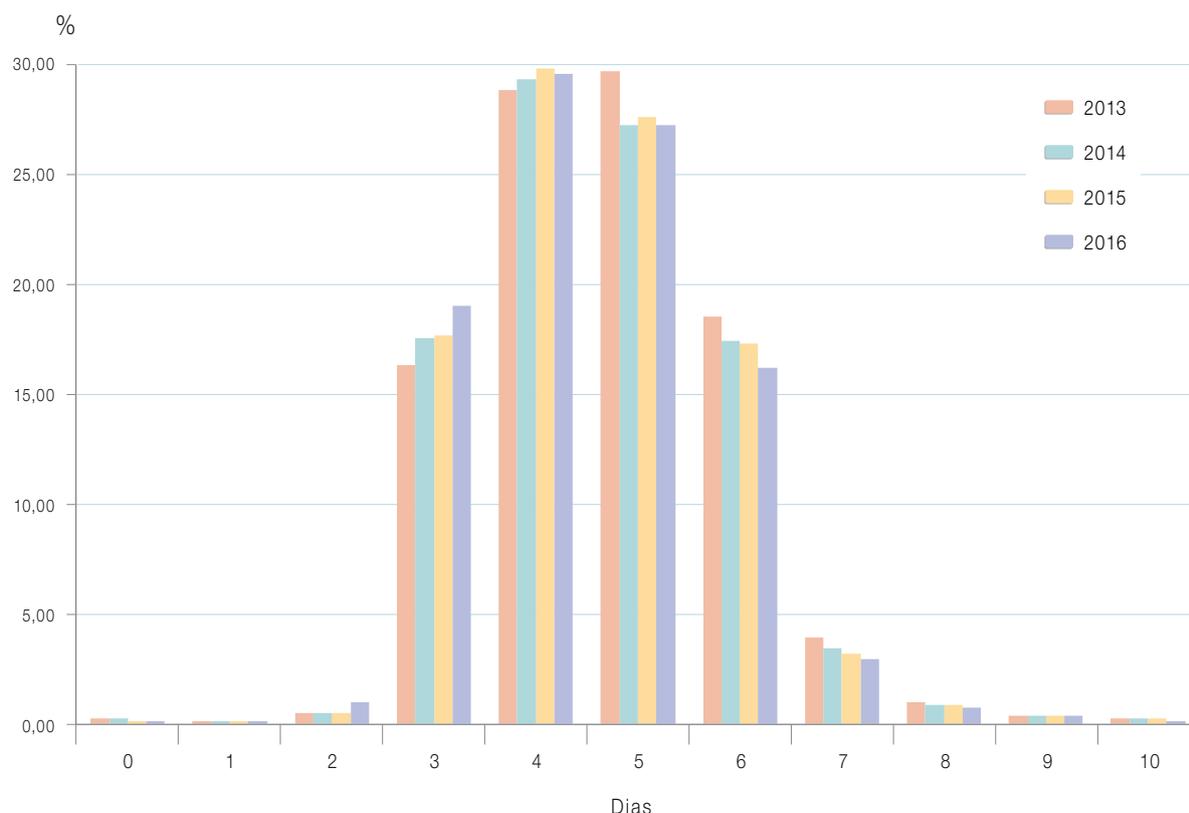


Figura 5 – Idade do recém-nascido na altura da colheita, no período 2013-2016.

Na Figura 6 está representado o número de dias decorridos entre a colheita e a receção das fichas no secretariado da Unidade de Rastreio. Tal como no ano anterior, verificamos que está a aumentar o tempo que medeia entre a colheita e a receção da amostra no Instituto. Este indicador continua a ser de grande preocupação uma vez que depende dos mais variados fatores, tais como os locais de colheita não enviarem as amostras diariamente ou até mesmo alguns locais de colheita não asseguram o envio deixando o mesmo ao cuidado dos pais.

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 here-

ditárias 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, tendo vindo a melhorar a cada ano que passa, sendo que este ano a média foi de 9,8 dias (Figura 7).

Este ano, para além das amostras de rastreio foram recebidas mais 2.245 amostras que dizem respeito às segundas amostras solicitadas pelos motivos apresentados na Tabela 8. Nesta tabela podemos observar que a maioria destas amostras (64%) se deve à grande prematuridade dos recém-nascidos estudados. O protocolo para

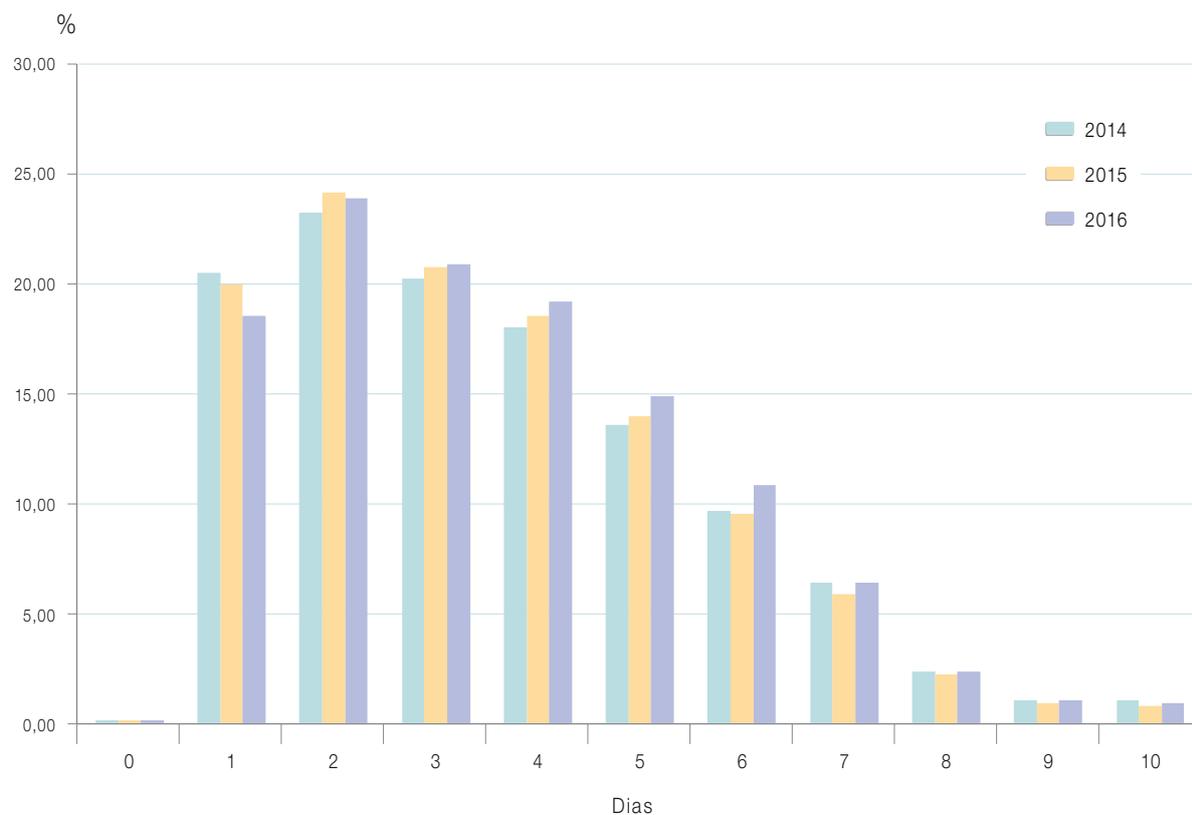


Figura 6 – Número de dias decorridos desde a colheita até à receção no secretariado do Laboratório, no período 2014-2016.



Figura 7 – Média da idade do recém-nascido na altura da comunicação de resultados positivos, entre 1981-2016.

Tabela 8 – Total de testes de rastreio e de repetições realizados em 2016.

Total de testes de rastreio	Motivos das Repetições				Total de amostras analisadas
	Amostras inadequadas	Alteração dos marcadores (Doenças Hereditárias do Metabolismo)	Alteração da TSH (Hipotiroidismo Congénito)	Prematuridade	
87.577	471 (0,52%)	204 (0,23%)	131 (0,15%)	1.439 (1,6%)	89.822

rastreio do Hipotiroidismo Congénito nos grandes prematuros inclui uma primeira colheita como habitualmente entre o 3º e o 6º dia de vida, uma segunda colheita após 2 semanas e uma terceira colheita às 4 semanas, para avaliação da TSH. Durante o 1º mês de vida o metabolismo do bebé pode apresentar ligeiras alterações dependendo da sua idade gestacional.

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 no Instituto. 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 valor inicial.

4.5 Estudo-piloto da Fibrose Quística

O rastreio neonatal de Fibrose Quística (FQ) permite, através do diagnóstico da doença nas primeiras semanas de vida, a intervenção precoce da equipa multidisciplinar dos diferentes Centros Especializados. Esta abordagem está associada a melhores *outcomes* clínicos, incluindo melhor estado nutricional, menor afeção pulmonar, diminuição do número de internamentos e aumento da taxa de sobrevivência.

Em 2016 finalizamos o estudo-piloto para a Fibrose Quística, que foi iniciado em outubro de 2013. Foram estudados 270.749 recém-nascidos e identificados 35 doentes, dos quais quatro foram identificados por suspeita clínica de FQ (ileum meconial). De acordo com estes resultados, a FQ tem no nosso país uma incidência de 1:7,735. Da análise dos resultados obtidos no estudo-piloto, resultaram algumas alterações no algoritmo inicial de rastreio da FQ (Figura 8), sendo a mais relevante a utilização de um valor único de *cut-off* para o PAP (Proteína associada à pancreatite), independentemente do valor de IRT (Tripsina imunorreativa). O objetivo principal desta alteração é a diminuição do número de pedidos de 2ªs amostras, sem, no entanto, diminuir a sensibilidade deste rastreio.

O estudo-piloto foi efetuado a partir da amostra de sangue em papel colhida entre o 3º e o 6º dia de vida do recém-nascido e utilizada para as 25 patologias que fazem parte do painel do Programa. Numa primeira fase, abrangeu os recém-nascidos de Portugal Continental e, a partir de março de 2014, também os das Ilhas da Madeira e Açores. No primeiro ano foram rastreados aproximadamente 80.000 recém-nascidos, conforme previsto no projeto financiado pela Direção-Geral de Saúde (DGS).

O estudo-piloto foi realizado segundo o algoritmo proposto (Figura 8), utilizando numa primeira an6lise, a determina76o do IRT e nas amostras com este par6metro superior a 65 ng/mL, a determina76o do PAP foi utilizada como *second tier test*. Nas amostras em que o valor de IRT foi superior a 150 ng/mL foi de imediato solicitada uma 2^a amostra para nova avalia76o do IRT.

Os rec6m-nascidos que apresentaram um valor de IRT superior a 50ng/mL na amostra de repeti76o foram considerados suspeitos de FQ e foram enviados para os Centros de Tratamento mais pr6ximos da sua resid6ncia para avalia76o. Na consulta e ap6s obten76o de consentimento informado escrito para estudo molecular foi efetuado o estudo da muta76o mais comum as-

sociada a esta patologia, pelo m6todo ARMS. Se o estudo foi negativo este prosseguiu com a pesquisa das muta76es mais comuns do gene CFTR atrav6s do kit Elucigene CF-EU2v1 (50 muta76es, ARMS) e do Kit CF Iberian Panel (12 muta76es, ARMS) para as muta76es ib6ricas mais prevalentes.

O IRT foi determinado atrav6s do m6todo de imunofluoresc6ncia DELFIA comercializado pela PerkinElmer e analisado num equipamento AutoDELFLIA[®] e para a quantifica76o do PAP foi utilizado o Kit MucoPAP-F - Dynabio (adapta76o para sistema DELFIA[®] da Perkin Elmer). Nos Centros de Tratamento, ap6s uma avalia76o cl6nica, estes rec6m-nascidos efetuaram a prova de suor.

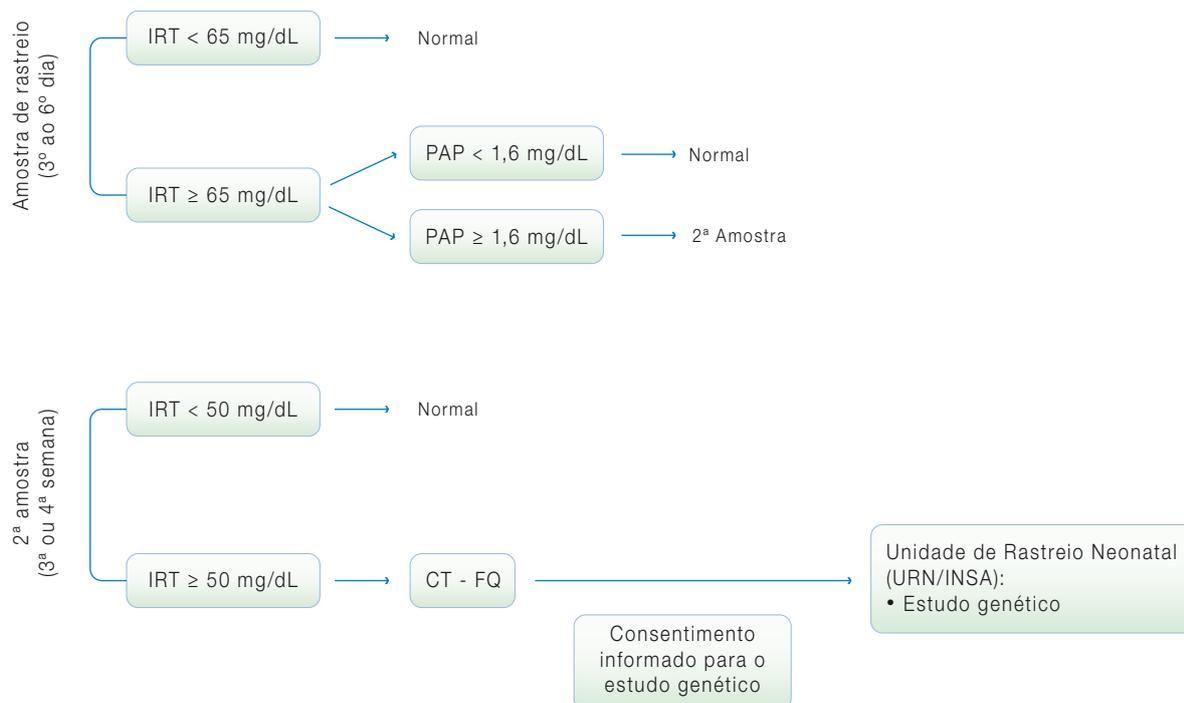


Figura 8 – Algoritmo utilizado no estudo-piloto da Fibrose Quística (FQ) em Portugal.

Neste ano foram enviados para consulta especializada de Fibrose Quística (FQ) 24 casos com resultado positivo no rastreio neonatal. Destes, 7 foram confirmados como doentes.

Foram ainda identificados dois casos, por suspeita clínica de FQ, (1 Hospital Fernando da Fonseca, 1 Hospital de Faro).

Os resultados do estudo-piloto demonstraram a necessidade de estabelecer um programa de rastreio neonatal da FQ, a integrar no painel de rastreio nacional. É fundamental que Portugal possa acompanhar todas as recomendações internacionais, nomeadamente as da União Europeia na vigilância desta doença.

É essencial mencionar que existe o risco de falsos negativos, pelo que apesar de rastreio ne-

gativo, sempre que haja suspeita clínica de FQ é obrigatório fazer-se a investigação diagnóstica, uma vez que nos casos de FQ com *ileum meconial* o IRT pode apresentar valores normais.

Tabela 9 – Casos enviados para Centro de Tratamento da Fibrose Quística, em 2016.

Centro de tratamento	Casos confirmados	Casos não confirmados
CHLN - HSM	4	6
CHLC - HDE	1	4
CHSJ - HSJ	1	3
CHP - HSA	1	1
CHFunchal	0	2
CHUC - HPC	0	1

Tabela 10 – Casos identificados em 2016 com Fibrose Quística.

Casos com rastreio neonatal positivo						
Caso/Género	Localidade/Distrito	Centro Tratamento	1º IRT ng/mL	PAP mg/dL	2º IRT ng/mL	Genótipo
1/F	Lisboa/Lisboa	CHLN	240	9,3	244	p.F508del/p.F508del
2/F	Lisboa/Lisboa	CHLN	113	>8,8	136	p.F508del/p.F508del
3/F	Lagos/Faro	CHLN	67	>8,8	51	p.F508del/p.F508del
4/F	Braga/Braga	CHP	160	9,0	172	p.F508del/p.N1303K
5/F	Esqueiros/Braga	CHSJ	75	1,6	123	p.F508del/p.R1162X
6/M	Barreiro/Setúbal	CHLN	397	>8,8	306	p.F508del/p.G85E
7/M	Bemposta/Santarém	CHLC	103	>8,8	83	p.F508del/p.F508del
Casos com suspeita clínica						
8/F	Queluz/Lisboa	CHLC	108	>8,8	11	p.G542X/p.G542X
9/F	Castro Marim/Faro	CHLN	78	2,3	35	p.F508del/p.L206W



5

Conclusões



5.1 Eficácia e evolução dos Indicadores do Programa

Um dos mais importantes indicadores de um Programa de Rastreio Neonatal é a sua taxa de cobertura que deve ser universal e estar o mais próximo de 100%. O PNDP aproximou-se muito rapidamente deste objetivo, sendo de salientar que em 1984 já efetuava a cobertura de cerca de 75% dos recém-nascidos e em 1990 atingiu os 95% tal como demonstrado na [Figura 9](#). Desde 1993 que o PNDP rastreia mais de 99% dos recém-nascidos em Portugal.

Quando o PNDP 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 87.093 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 significativo do seu número nos Hospitais privados nos últimos anos, tal como demonstrado na [Tabela 11](#).

Na [Tabela 12](#) estão referidos vários indicadores do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce. Podemos concluir que o indicador que tem revelado mais eficácia é o tempo médio de início de tratamento como já foi relatado anteriormente.

Tabela 11 – Compara o número de colheitas para o rastreio neonatal efetuadas nos Hospitais privados nos últimos quatro anos.

Ano	Nº de colheitas realizadas nos Hospitais privados
2013	6.931
2014	7.652
2015	7.884
2016	8.152

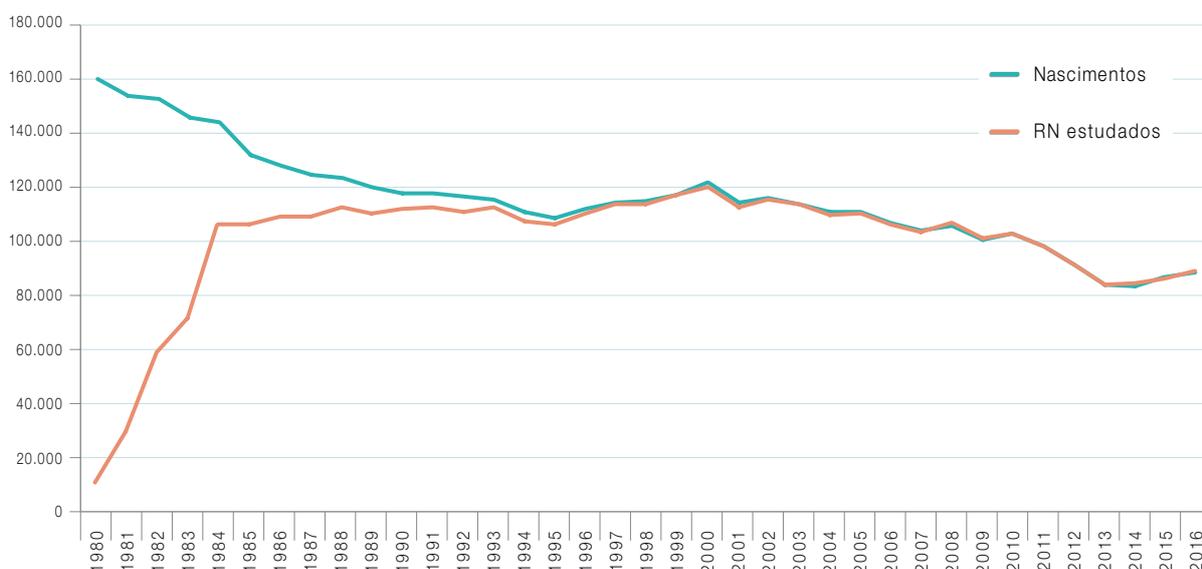


Figura 9 – Número de nascimentos *versus* recém-nascidos estudados desde o início do Programa (1979).

Tabela 12 – Indicadores do PNDP desde 2010-2016.

Recém-nascidos estudados por ano							
Indicadores	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Recém-nascidos estudados por ano	101.773	97.116	90.112	82.571	83.100	85.058	87.577

Taxa de cobertura							
Indicadores	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Número de recém-nascidos registados (INE)	101.381	96.856	89.841	82.787	82.367	85.500	87.093
Número de bebés estudados	101.773	97.116	90.112	82.571	83.100	85.058	87.577
Taxa de cobertura (%)	100,39%	100,27%	100,30%	99,74%	100,89%	99,48%	100,56%

Casos detetados							
Indicador	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Número de bebés diagnosticados	80	75	79	60	83	55	84

Percentagem de fichas recebidas um dia após a colheita							
Indicador	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Percentagem de fichas recebidas no 1º dia após a colheita	22%	20%	19%	17%	17%	17%	19%

Tempo médio de Comunicação de resultados positivos/ início de tratamento							
Indicador	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Tempo médio de início de tratamento (dias após o nascimento)	10,4	11,1	10,1	10,1	9,9	9,9	9,8

Tabela 13 – Taxa de pedido de segundas amostras ao longo dos últimos anos (*recall rate*).

Ano	Recém-nascidos rastreados	% de repetições DHM	% de repetições HC	% de repetições FQ	Taxa de pedido de segundas amostras (rastreo 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%

Outro indicador importante é a taxa de pedido de segundas amostras (*recall rate*). 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, obtenção de consentimento informado escrito e efetuado o teste do suor.

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 *site* do Programa. Este ano atingiu-se as 43.328 visualizações (-175 que no ano anterior) para um total de 87.577 recém-nascidos estudados, o que significa que cerca de 49,5% dos pais recorre a este canal de informação, tal com podemos observar na [Figura 10](#).

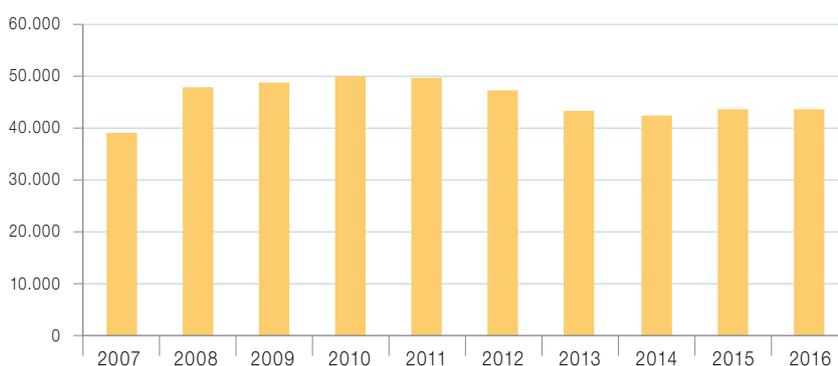


Figura 10 – Número de consultas de resultados na *internet*, entre 2007-2016.



Figura 11 – Página para visualização dos resultados no *site* do PNDP.

5.2 Avaliação da satisfação

Para saber a opinião dos pais que consultaram o *site* do PNDP foi inserida uma questão no âmbito da qualidade.

Qual a sua opinião global sobre o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce “teste do pezinho”?

Na [Figura 12](#) está representada a opinião de 451 pais que expressaram a sua opinião sobre o Programa e que é sobreponível aos últimos quarto anos.

Nos comentários e sugestão de melhoria propostos, na maioria dos casos, referiam (1) a solicitação de resultados mais detalhados, (2) a possibilidade de efetuar impressão dos resultados e (3) que o grupo sanguíneo fosse contemplado no rastreio neonatal.

Relativamente ao ponto 1 parece-nos que fornecer resultados numéricos do rastreio neonatal irá aumentar a ansiedade dos pais e o ponto 3 não faz parte dos objetivos deste Programa. O ponto 2 será o mais exequível embora já seja possível efetuar um “print screen” da folha do resultado.

No âmbito da avaliação de riscos foi colocado um campo com as questões mais frequentes (FAQs) no *site* do Programa, dirigido aos pais e aos profissionais de saúde.

Da avaliação geral de satisfação dos utentes relativos ao “Teste do Pezinho” 93,6% dos inquiridos classificaram com Bom ou Muito Bom o serviço prestado, podendo concluir-se que em termos gerais a avaliação foi positiva.

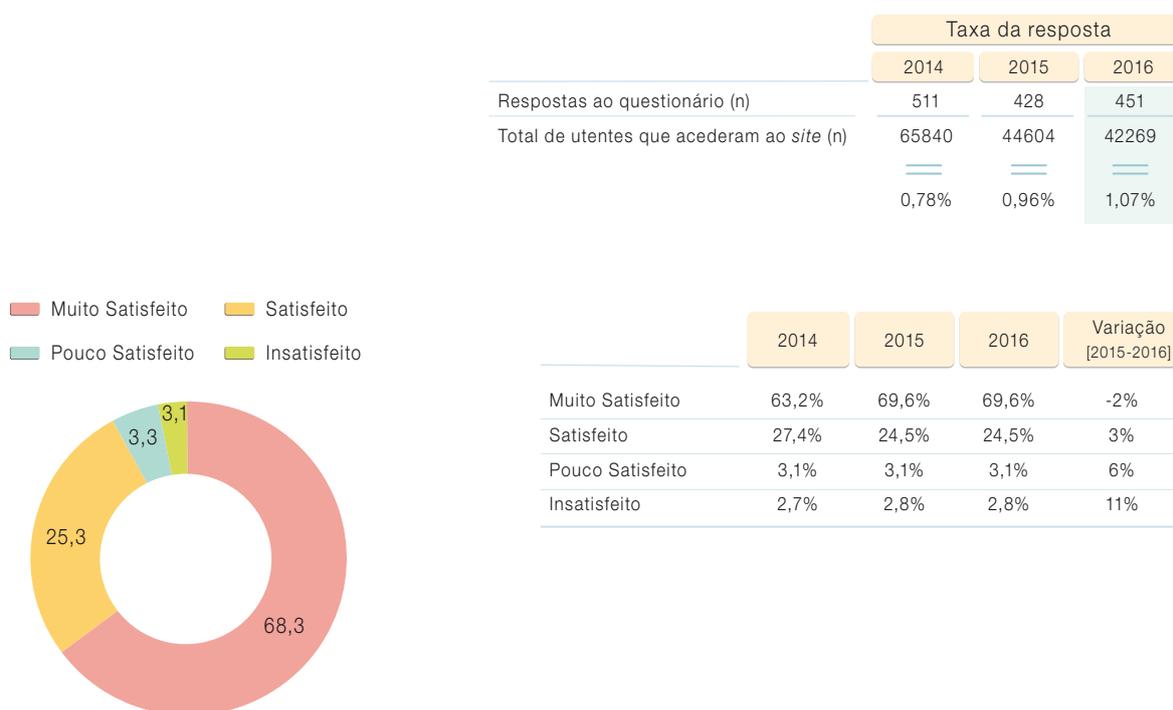


Figura 12 – Opinião dos pais sobre o PNDP no *site* do Programa (2014-2016).

5.3 Incidência das doenças rastreadas

O número de recém-nascidos rastreados para cada um dos grupos das patologias que integram o painel do PNDP é diferente, uma vez que o rastreio da PKU foi iniciado em 1979 o do Hipotireoidismo Congénito em 1981 e para as restantes patologias só mais tarde em finais de 2004. Na [Tabela 14](#) está referido o número de casos positivos ao rastreio neonatal e respetiva incidência.

Nos últimos anos, as hiperfenilalaninemias identificadas no rastreio (fenilalanina > 150 μ M ou 2,5 mg/dL e fenilalanina/tirosina > 1,5) e que não ultrapassaram o valor de 6 mg/dL são controladas durante o primeiro ano de vida, tendo em atenção a diversificação da alimentação no lactente. Se se tratar de um bebé do sexo feminino, este controlo será efetuado anualmente até à idade adulta.

Até final de 2016 foram rastreados 3.630.306 recém-nascidos para a Fenilcetonúria, 3.598.164 para o Hipotireoidismo Congénito, 1.076.168 para as Doenças Hereditárias do Metabolismo e 270.749 para a FQ.

Ao analisar a [Tabela 14](#), constata-se que a doença mais frequentemente identificada é a deficiência de MCAD (doença da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos), seguida da Fenilcetonúria (aminoacidopatia), o que está de acordo com os dados epidemiológicos disponíveis de alguns países. Embora as 24 Doenças Hereditárias do Metabolismo sejam doenças raras, no seu conjunto têm uma incidência de 1: 2.270.

Desde o início do Programa, em 1979, foram diagnosticados 1.972 casos positivos.

Se considerarmos as doenças rastreadas no nosso país encontramos uma incidência global de 1:1.103 recém-nascidos.

■ Trabalhos publicados

Marcão A, Couce ML, Nogueira C, Fonseca H, Ferreira F, Fraga JM, Bóveda MD, Vilarinho L. Newborn Screening for Homocystinuria Revealed a High Frequency of MAT I/III Deficiency in Iberian Peninsula. *JIMD Rep.* 2015;20:113-20. <http://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/3330>

Tabela 14 – Incidência global das doenças rastreadas até final de 2016.

Patologias	Positivos	Incidência.
Doenças Hereditárias do Metabolismo	714	1: 2 270
Aminoacidopatias	430	1: 5 661
Fenilcetonúria*	341	1: 10 646
Hiperfenilalaninemia/DHPR**	28	1: 38 435
Leucinose (MSUD)**	12	1: 89 681
Tirosinemia tipo I (Tyr I)**	6	1: 179 361
Tirosinemia tipo II/III (Tyr II/III)**	2	1: 538 084
Homocistinúria clássica (Hcy)**	2	1: 538 084
Deficiência em metionina adenosiltransferase I/III (MAT I/III)**	39	1: 27 594
Doenças do ciclo da ureia	20	1: 53 808
Citrulinemia tipo I (Cit I)**	10	1: 107 617
Acidúria argininosuccínica (AAS)**	5	1: 215 234
Argininemia (Arg)**	5	1: 215 234
Acidúrias orgânicas	80	1: 13 452
3-Metilcrotonilglicinúria (3-MCC) **	24	1: 44 840
Acidúria Isovalérica **	4	1: 269 042
Deficiência em holocarboxilase sintetase (Def. HCS)**	2	1: 538 084
Acidúria propiónica (PA)**	3	1: 358 723
Acidúria metilmalónica tipo mut- (MMA mut-)**	5	1: 215 234
Acidúria glutárica tipo I**	15	1: 71 745
Défices do metabolismo das Cobalaminas** (MMA CblC/D)	15	1: 71 745
Acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica (3-HMG)**	10	1: 107 617
Acidúria malónica (MA)**	2	1: 538 084
Défices da β-oxidação mitocondrial	184	1: 5 849
Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Média (MCAD)**	141	1: 7 632
Deficiência da Desidrogenase de 3- Hidroxi-Acil-CoA de Cadeia Longa (LCHAD)**	11	1: 97 833
Deficiência Múltipla das Acil-CoA Desidrogenases dos Ácidos Gordos (MADD) **	6	1: 179 361
Deficiência primária em carecém-nascidositina (CUD)**	9	1: 119 574
Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Muito Longa (VLCAD)**	9	1: 119 574
Deficiência da Carecém-nascidositina-Palmitoil Transferase I (CPT I)**	2	1: 538 084
Deficiência da Carecém-nascidositina-Palmitoil Transferase I (CPT II)**	3	1: 358 723
Deficiência da Carecém-nascidositina-acilcarecém-nascidositina translocase (CACT)**	1	1: 1 076 168
Deficiência da Desidrogenase de 3- Hidroxi-Acil-CoA de Cadeia Curta (SCHAD)**	2	1: 538 084
Hipotiroidismo Congénito***	1224	1: 2 940
Fibrose Quística**** (estudo-piloto)	35	1: 7 963
Total	1972	1: 1 103

Total de recém-nascidos rastreados: * 3.630.306; ** 1.076.168; *** 3.98.164; **** 270.749

6

Nota final

O rastreio neonatal constitui um dos maiores programas de medicina preventiva nos países ocidentais e tem como objetivo identificar, em estado pré-sintomático, doenças para as quais existe tratamento, reduzindo assim a sua morbilidade e mortalidade.

Nos últimos anos a aplicação da espectrometria de massa em *tandem* (MS/MS) ao rastreio neonatal veio tornar possível o diagnóstico simultâneo de um grande número de doenças hereditárias do metabolismo a partir da amostra já utilizada para outros rastreios, sem aumentar a quantidade de sangue colhido ao recém-nascido. Com o aumento significativo do número de doenças passíveis de serem rastreadas e com a possibilidade de novos tratamentos, a tendência é para alargar o espectro e incluir novas patologias.

É importante, no entanto, que esta expansão seja rigorosamente monitorizada avaliando os benefícios (melhoria da morbilidade, mortalidade e qualidade de vida) e inevitavelmente os custos.

Nesse sentido foi elaborado um inquérito para ser enviado aos médicos dos Centros de Tratamento.

Para terminar, desejamos agradecer mais uma vez a todos, particularmente aos colaboradores que no INSA e nas outras instituições envolvidas muito têm feito para que o PNDP seja um verdadeiro programa de saúde pública.

A Comissão Executiva do PNDP

Laura Vilarinho

Luísa Diogo

Paulo Pinho e Costa

7

Publicações científicas



- Magalhães J, Osório R. O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce. *J Med.* 1984; 2080: 322-25.
- Magalhães J, Osório R, Alves J, Soares P. Le Dépistage de la Phenylcétonurie et de Hypothyroïdie Congénitale au Portugal. *La Dépeche.* 1986 ;n/s : 40-7.
- 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: 243-8.
- 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 Fenilceto-núricas Tratadas Precocemente. *Acta Med Port.* 1989;1:1-5.
- Osório R, Vilarinho L. Dépistage Expérimentale de l'Hyperplasie Congénitale des Surrénales. *La Dépeche.* 1989;14:15-20.
- Osório R, Vilarinho L. Assessment of a Trial Screening Program for Congenital Adrenal Hyperplasia in Portugal based on an Antibody Coated Tube (RIA) for 17- OH – Progesterone. *Clin Chem.*1989;35:2338-9.
- Osório R. Programa Nacional de Diagnóstico Precoce - Organização Actual e Perspectivas Futuras. *Rev Sec Nac Reabil.* 1989;6:14-5.
- Carla C, Soares P, Osório R. Estudo do Desenvolvimento Psicomotor e Cognitivo de Crianças com Hipotiroidismo Congénito Tratado Precocemente. *Arq Med.* 1990;3:255-8.
- 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.
- 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;15:9351-4.
- Osório R, Vilarinho L, Soares P. Rastreio Nacional da Fenilcetonúria, Hipotiroidismo Congénito e Hiperplasia Congénita das Suprrenais. *Acta Med Port.* 1992;5:131-4.
- 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 Stº António.* 1992;4(2):43-5.
- 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):138-9.
- 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 Newborn-nascidos studied. *Bull ESPKU.* 1993:6-7.
- Cabral A, Portela R, Tasso T, Eusébio F, Ferecém-nascidosando C, Almeida I, Silveira C. Tratamento de Crianças Fenilcetonúricas, 27 anos de Experiência do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria. *Rev Port Pediat.* 1993; 24:55-9.
- Osório R. Neonatal Screening and Early Nursery Discharge. *Screening.*1994;3:169-70.
- Vilarinho L, Marques J, Osório R. Fenilcetonúria em Portugal. *Arq Med.* 1994;86:401-4.
- Leandro P, Rivera I, Ribeiro V, Tavares de Almeida I, Lechner M C. Analysis of Phenylketonuria in South and Central Portugal – Prevalence of V388M Mutation. *Human Mutation.* 1995;6:192-4 .
- 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: 272-3.

- 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): 521-8.
- 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;30:301-4.
- Vaz Osório R, Vilarinho L, Pires Soares J, Almeida M, Carmona C, Martins E. Programa Nacional de Diagnóstico Precoce – 20 anos de Rastreio Neonatal. *Arq Med.* 1999;13(3):163-8.
- Rivera I, Cabral A, Almeida M, Leandro P, Carmona C, Eusébio F, Tasso T, Vilarinho L, Martins E, Lechner M, Tavares de Almeida J, Konecki D e Lichter- Konecki U. The correlation of genotype and phenotype in Portuguese hyperphenylalaninemic patients. *Mol Gen Metab.* 2000;69:195-203.
- Aguinaldo C. Fenilcetonúria: a importância de uma dieta. In: *Crianças.* Lisboa: ACSM Editora, 2001, pp. 237-57 (capítulo de livro).
- Vaz Osório R. Vinte anos de Diagnóstico Precoce. *Cad- erecém-nascidos.* 2002;1:3-5.
- Almeida M. Tratamento Dietético da Fenilcetonúria. *Nutricias.* 2003;3:30-1.
- Cabral A, Tasso T, Eusébio F, Gaspar A. Novo Tratamento da Fenilcetonúria em Adolescentes e Adultos. *Acta Pediatr. Port.* 2003; 4(34): 271-6.
- Pinheiro M, Oliveira J, Santos M, Rocha H, Cardoso ML, Vilarinho L. Neoscreen: a software application for MS/MS newborn screening analysis. *Biological and Medical Data Analysis.* 2004:450-57.
- Vilarinho L, Rocha H, Marcão A, Sousa C, Fonseca H, Bogas M, Vaz Osório R. Diagnóstico Precoce: Resultados Preliminares do Rastreio Metabólico Alargado. *Acta Ped Port.* 2006;37(5):186-91.
- Vilarinho L, Queirós A, Leandro P, Tavares de Almeida I, Rivera I. Fenilcetonúria Revisitada. *Arq Med.* 2006;20(5-6):161-72.
- Rocha J, Vilarinho L, Cabral A, Vaz Osório R, Almeida M. Consenso para o tratamento nutricional de Fenilcetonúria. *Acta Pediatr Port.* 2007;38(1):44-54.
- Rocha J, Martins E, Cabral A, Almeida M. Consenso para o tratamento nutricional da leucínose. *Acta Pediatr Port* 2007;38(3):120-8.
- Rocha J, Cabral A, Almeida M. Consenso para o tratamento nutricional da acidúria glutárica tipo I. *Acta Pediatr Port.* 2007;38(5):215-22.
- No nº 2 da revista *Tribólicas* editada pela APOFEN, foi apresentado um resumo do artigo Diagnóstico Precoce: Resultados Preliminares do Rastreio Metabólico Alargado, publicado em 2006 na *Acta Pediátrica Portuguesa*.
- No nº 3 da mesma revista foi publicado o trabalho Consenso para o tratamento nutricional da fenilcetonúria – O início de um novo ciclo?, de Manuela Almeida
- Rocha J. How to measure subclinical protein deficiency in phenylketonuric patients? *ESPKU News* 2008; 21(1):6-7.
- Garcia P, Martins E, Diogo L, Rocha H, Marcão A, Gaspar E, Almeida M, Vaz C, Soares I, Barbot C, Vilarinho L. Outcome of three cases of untreated maternally transmitted glutaric aciduria type I. *Eur J Pediatr.* 2008;167:569-73.
- Nogueira C, Aiello C, Cerone R, Martins E, Caruso U, Moroni I, Rizzo C, Diogo L, Leão E, Kok F, Deodato F, Schiaffino MC, Boenzi S, Danhaive O, Barbot C, Sequeira S, Locatelli 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; 93:475-80.
- Quental S, Macedo-Ribeiro S, Matos R, Vilarinho L, Martins E, Teles EL, Rodrigues E, Diogo L, Garcia P, Eusébio S, Gaspar A, Sequeira S, Furtado F, Lança I, Amorim A, Prata MJ. Molecular and structural analyses of maple syrup urine disease and identification of a founder mutation in a Portuguese-gypsy community. *Mol Genet Metab.* 2008;94:148-56.
- Alfaro M, Simão C, Campos T, Madeira M e Almeida M. Hipotiroidismo e insuficiência renal terminal no período neonatal. *Acta Med Port.* 2008;21:379-82.

- Rocha J, Diogo L, Cabral A, Almeida M. Consenso para o tratamento nutricional das Acidúrias Isovalérica, Propiónica e Metilmalónica. *Acta Ped Port.* 2008;39(1):30-40.
- Almeida M O tratamento das doenças metabólicas requer um trabalho multidisciplinar. *Nutri News.* 2008;7:1.
- Quental S, Gusmão A, Rodriguez-Pombo P, Ugarte M, Vilarinho L, Amorim A, Prata MJ. Revisiting MSUD in Portuguese Gypsies: evidence for a founder mutation and for a mutational hotspot within the BCKDHA gene. *Ann Hum Genet.* 2009;73(Pt 3):298-303.
- Paixão P, Almeida S, Gouveia P, Vilarinho L, Vaz Osório R. Prevalence of human cytomegalovirus congenital infection in Portuguese newborns. *Euro Surveill.* 2009;14(9):13-5.
- Rocha J, Martel F. Large neutral amino acids supplementation in phenylketonuric patients. *J Inher Metab Dis.* 2009;32:472-80.
- Rocha J, Sequeira S, Cabral A, Almeida M. Consenso para o tratamento nutricional das doenças do ciclo da ureia. *Acta Ped Port.* 2009;40(2):83-92.
- Almeida M, Nogueira M, Rocha J. Intolerância hereditária à frutose – Informação para Pais e Professores. 2009. ISBN: 978-972-8643-39-3.
- Almeida M, Rocha J, Bastos A. Tirosinemia tipo I – Informação para Pais e Professores, 2009. ISBN:978-972-8643-39-3.
- Martins L, Bandeira A, Rocha H, Marcão A, Vilarinho L. Benefícios do Rastreio Neonatal nas Doenças da β -oxidação Mitocondrial dos Ácidos. *Nascer e Crescer* 2009;18(4):246-51.
- Moreira A, Neves J, Vilarinho L, Vaz Osório R, Oliveira P, Costeira MJ. Hipotiroxinemia em recém-nascidos pré-termo. *Acta Pediatr Port.* 2010;41(3):117-21.
- Quental S, Vilarinho L, Martins E, Leão Teles E, Rodrigues E, Diogo L, Garcia P, Eusébio F, Gaspar A, Sequeira S, Amorim A, Prata MJ. Incidence of maple syrup urine disease in Portugal. *Mol Genet Metab.* 2010;100(4):385-7.
- Rocha J, Almeida M, Carmona C, Cardoso ML, Borges N, Soares I, Salcedo G, Reis Lima M, Azevedo I, van Spronsen F The Use of Prealbumin Concentration as a Biomarker of Nutritional Status in Treated Phenylketonuric Patients. *Ann Nutr Metab.* 2010;56:207-11.
- 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;33(Suppl 3):S133-8.
- McHugh DM, Rocha H, Vilarinho L, Zakowicz W, et al. Clinical validation of cut-off target ranges in newborn-screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: A worldwide collaborative Project. *Genet in Med.* 2011;13(3):230-54.
- Martins E, Cardoso ML, Rodrigues E, Barbot C, Ramos A, Bennett M, Leão Teles E, Vilarinho L. Short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: the clinical relevance of an early diagnosis and report of four new cases. *J Inher Metab Dis.* 2011;34(3):835-42.
- Martins E, Vilarinho L, Esteves S, Lopes Marques M, Amorim A, Azevedo L. Consequences of primer binding-sites polymorphisms on genotyping practice. *Open J Genet.* 2011;1:15-17.
- Vilarinho L, Esteves S, Ramos E, Amorim A, Azevedo L. PAH mutational spectrum: still expanding. *Open J Genet.* 2011;1:9-12.
- Cozar M, Urreiziti R, Vilarinho L, Grosso C, Kremer R, Asteggiano G, Dalmau J, Garcia M, Vilaseca M, Grinberg D, Balcells S. Identification and functional analyses of CBS alleles in Spanish and Argentinian homocystinuric patients. *Hum Mutat.* 2011;32(7):835-42.
- Martins E, Santos Silva E, Vilarinho S, Saudubray J, Vilarinho L. Neonatal cholestasis: an uncommon presentation of hyperargininemia. *J Inher Metab Dis.* 2010;33(Suppl 3):S503-6.
- 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;75(1):221-8.
- Nogueira C, Coutinho M, Pereira C, Tessa A, Santorelli FM, Vilarinho L. Molecular Investigation of Pediatric Portuguese Patients with Sensorineural Hearing loss. *Genet Res Int.* 2011;2011:587-602.

- 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;1(2):e25.
- Rocha J, Martins M. Oxidative stress in Phenylketonuria: future directions. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(3):381-98.
- MacDonald A, Rocha J, van Rijn M, Feillet F. Nutrition in phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2011;104 Suppl:S10-8.
- Dokoupil K, Gokmen-Ozel H, Lammardo A, Motzfeldt K, Robert M, Rocha J, van Rijn M, Ahring K, Belanger-Quintana A, MacDonald A. Optimising growth in phenylketonuria: Current state of the clinical evidence base. *Clin Nutr.* 2012;31(1):16-21. Epub 2011 Sep 29.
- 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? *Br J Nutr.* 2011;106(2):175-82.
- Almeida M, Rocha J, Carmona C. Fenilcetonúria Mater-ecém-nascidosa, 2011. ISBN: 978-972-8643-66-9.
- 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;106(3):277-80.
- Alves E, Henriques BJ, Rodrigues JV, Prudêncio P, Rocha H, Vilarinho L, Martinho RG, Gomes CM. Mutations at the flavin binding site of ETF:QO yield a MADD-like severe phenotype in *Drosophila*. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822(8):1284-92.
- Marquardt G, Manos SM, Peterson CK, Mayfield Gibson SK, Sevier DW, Lee SY, Park HD, Khneisser I, Browning P, Gulamali-Majid F, Watson MS, Eaton RB, Sahai I, Ruiz C, Torres R, Seeterlin MA, Stanley EL, Hietala A, McCann M, Campbell C, Hopkins PV, de Sain-Van der Velden MG, Elvers B, Morrissey MA, Sunny S, Knoll D, Webster D, Frazier DM, McClure JD, Sesser DE, Willis SA, Rocha H, Vilarinho L, John C, Lim J, Caldwell SG, Tomashits K, Castiñeiras Ramos DE, Cocho de Juan JA, Rueda Ferecém-nascidosández I, Yahyaoui Macías R, Egea-Mellado JM, González-Gallego I, Delgado Pecellin C, García-Valdecasas Bermejo MS, Chien YH, Hwu WL, Childs T, McKeever CD, Tanyalcin T, Abdulrahman M, Queijo C, Lemes A, Davis T, Hoffman W, Baker M, Hoffman GL. Enhanced interpretation of newborn screening results without analyte cutoff values. *Genet Med.* 2012;14(7):648-55.
- Martins E, Marcão A, Bandeira A, Fonseca H, Nogueira C, Vilarinho L. Methionine Adenosyltransferase I/III Deficiency in Portugal: High Frequency of a Dominantly Inherited Form in a Small Area of Douro High Lands. *JIMD Rep.* 2012;6:107-12.
- Dokoupil K, Gokmen-Ozel H, Lammardo AM, Motzfeldt K, Robert M, Rocha JC, van Rijn M, Ahring K, Belanger-Quintana A and MacDonald A. Optimising growth in phenylketonuria: Current state of the clinical evidence base. *Clinical Nutrition.* 2012;31(1):16-21.
- Rocha JC, Martins MJ. Oxidative stress in Phenylketonuria: future directions. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(3):381-98.
- Rocha JC, van Spronsen FJ, Almeida MF, Soares G, Quelhas D, Ramos E, Guimarães JT, Borges N. Dietary treatment in phenylketonuria does not lead to increased risk of obesity or metabolic syndrome. *Mol Genet Metab.* 2012;107(4):659-63.
- Gokmen Ozel H, Lammardo AM, Motzfeldt K, Robert M, Rocha JC, van Rijn M, Ahring K, Belanger-Quintana A, MacDonald A, Dokoupil K. Use of sapropterin in the management of phenylketonuria: seven case reports. *Mol Genet Metab.* 2013;108(2):109-11.
- Santos Silva E, Cardoso ML, Vilarinho L, Medina M, Barbot C, Martins E. Liver Transplantation Prevents Progressive Neurological Impairment in Argininemia. *JIMD Rep.* 2013;11:25-30.
- Ventura FV, Leandro P, Luz A, Rivera IA, Silva MF, Ramos R, Rocha H, Lopes A, Fonseca H, Gaspar A, Diogo L, Martins E, Leão-Teles E, Vilarinho L, Tavares de Almeida I. Retrospective study of the medium-chain acyl-coA dehydrogenase deficiency in Portugal. *Clin Genet.* 2014;85(6):555-61.
- 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; 527(1): 366-70.

Couce ML, Sánchez-Pintos P, Diogo L, Leão-Teles E, Martins E, Santos H, Bueno MA, Delgado-Pecellín C, Castiñeiras DE, Cocho JA, García-Villoria J, Ribes A, Fraga JM, Rocha H. Newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: regional experience and high incidence of carnitine deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;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;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;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;3(7):30-1.

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;61(1):74-80.

Rocha H, Castiñeiras D, Delgado C, Egea J, Yahyaoui R, González Y, Conde M, González I, Rueda I, Rello L, Vilarinho L, Cocho J. Birth Prevalence of Fatty Acid β -Oxidation Disorders in Iberia. *JIMD Rep.* 2014;16:89-94.

Ventura FV, Leandro P, Luz A, Rivera IA, Silva MF, Ramos R, Rocha H, Lopes A, Fonseca H, Gaspar A, Diogo L, Martins E, Leão-Teles E, Vilarinho L, Tavares de Almeida I. Retrospective study of the medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Portugal. *Clin Genet.* 2014;85(6):555-61.

Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Fonseca H, Lopes L, Carvalho I, Marcão A., Pinho e Costa P. Programa Nacional de Diagnóstico Precoce: 35 anos de atividade (1979-2014). *Boletim Epidemiológico Observações.* 2015; 4(14):3-6.

Marcão A, Couce ML, Nogueira C, Fonseca H, Ferreira F, Fraga JM, Bóveda MD, Vilarinho L. Newborn Screening for Homocystinuria Revealed a High Frequency of MAT I/III Deficiency in Iberian Peninsula. *JIMD Rep.* 2015;20:113-20.



Anexos

- Anexo 1** – Despacho nº 3653/2016. Centros de Referência para o Tratamento das Doenças Hereditárias do Metabolismo (DHM)
- Anexo 2** – Despacho nº 752/2010, de 12 de janeiro. Aprovação do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce (PNDP)
- Anexo 3** – Despacho nº 4502/2012, de 29 de março. Nomeação dos Órgãos de Coordenação do PNDP
- Anexo 4** – Despacho nº 7352/2015, de 26 de junho. Alteração dos elementos que integram os Órgãos de Coordenação do PNDP
- Anexo 5** – Proposta da Sociedade Portuguesa de Hematologia para inclusão da Drepanocitose no rastreio neonatal
- Anexo 6** – Proposta International *Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies* e do Grupo Português de Imunodeficiências Primárias da Sociedade Portuguesa de Imunologia para inclusão da Imunodeficiência Combinada Grave no rastreio neonatal
- Anexo 7** – IPAC - Anexo Técnico de Acreditação N° E0015-2. Acreditação de ensaios laboratoriais
- Anexo 8** – Despacho nº 1261/2014, 14 de janeiro. Comparticipação da sapropterina Kuvan
- Anexo 9** – Programa da formação “Um dia com o Diagnóstico Precoce” (12ª edição, 2016)
- Anexo 10** – PNDP - Folheto informativo sobre o Programa para pais
- Anexo 11** – PNDP - Cartaz de divulgação do Programa para pais
- Anexo 12** – ANFQ - Folheto informativo sobre a Fibrose Quística para pais
- Anexo 13** – Boletim informativo “Tribólicas” da Associação Portuguesa de Fenilcetonúria e outras Doenças Hereditárias do Metabolismo Proteico (APOFEN)

Anexo 1 – Despacho n.º 3653/2016. Centros de Referência para o Tratamento das DHM

SAÚDE**Gabinete do Ministro**Despacho n.º 3653/2016 ¹

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Assim,

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

Considerando a proposta da Comissão para o reconhecimento de Centros de Referência nas áreas da Cardiologia de Intervenção Estrutural, Cardiopatias Congénitas, Doenças Hereditárias do Metabolismo, Epilepsia Refratária, Oncologia de Adultos — Cancro do Esófago, Oncologia de Adultos — Cancro do Testículo, Oncologia de Adultos — Sarcomas das Partes Moles e Ósseas, Oncologia de Adultos — Cancro do Reto,

Oncologia de Adultos — Cancro Hepatobiliar -Pancreático, Oncologia Pediátrica, Transplantação Renal Pediátrica, Transplante de Coração, Transplante Rim — Adultos;

Determino:

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

- a) Na área de Cardiologia de Intervenção Estrutural: o Centro Hospitalar de São João, E. P. E., o Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/ Espinho, E. P. E., o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E. P. E., o Centro Hospitalar Lisboa Norte, E. P. E., o Centro Hospitalar de Lisboa Central, E. P. E., e o Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E. P. E.;
- b) Na área de Cardiopatias Congénitas: o Centro Hospitalar de São João, E. P. E., o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E. P. E., o Centro Hospitalar de Lisboa Central, E. P. E., e o Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E. P. E., em colaboração interinstitucional com o Centro Hospitalar Lisboa Norte, E. P. E., e em colaboração interinstitucional com o Hospital da Cruz Vermelha Portuguesa;
- c) Na área de Doenças Hereditárias do Metabolismo: o Centro Hospitalar de São João, E. P. E., o Centro Hospitalar do Porto, E. P. E., o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E. P. E. e o Centro Hospitalar Lisboa Norte, E. P. E.;
- d) Na área de Epilepsia Refratária: o Centro Hospitalar de São João, E. P. E.;
- e) Na área de Oncologia de Adultos — Cancro do Esófago: Centro Hospitalar de São João, E. P. E., o Instituto Português de Oncologia do Porto, Francisco Gentil, E. P. E., o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E. P. E., o Centro Hospitalar Lisboa Norte, E. P. E., e o Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, E. P. E.;
- f) Na área de Oncologia de Adultos — Cancro do Testículo: o Centro Hospitalar de São João, E. P. E., o Instituto Português de Oncologia do Porto, Francisco Gentil, E. P. E. em colaboração interinstitucional com o Centro Hospitalar do Porto, E. P. E., o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E. P. E., e o Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, E. P. E.;
- g) Na área de Oncologia de Adultos — Sarcomas das Partes Moles e Ósseos: o Centro Hospitalar do Porto, E. P. E., o Instituto Português de Oncologia do Porto, Francisco Gentil, E. P. E., o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E. P. E., o Centro Hospitalar Lisboa Norte, E. P. E., e o Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, E. P. E.;

- h) Na área de Oncologia de Adultos — Cancro do Reto: o Hospital de Braga, o Centro Hospitalar de São João, E. P. E., o Centro Hospitalar do Porto, E. P. E., o Instituto Português de Oncologia do Porto, Francisco Gentil, E. P. E., o Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, E. P. E., o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E. P. E., o Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, E. P. E., o Centro Hospitalar Lisboa Norte, E. P. E., o Centro Hospitalar de Lisboa Central, E. P. E., o Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E. P. E., o Hospital da Luz, S. A., o Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, E. P. E., Centro Integrado dos Hospitais Cuf Lisboa (Hospital Cuf Infante Santo S. A. e Hospital Cuf Descobertas S. A.), a Sociedade Gestora do Hospital de Loures, S. A. — Hospital Beatriz Ângelo e o Centro Hospitalar do Algarve, E. P. E.;
- i) Na área de Oncologia de Adultos — Cancro Hepatobilio-Pancreático: o Centro Hospitalar de São João, E. P. E., o Centro Hospitalar do Porto, E. P. E., o Instituto Português de Oncologia do Porto, Francisco Gentil, E. P. E., o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E. P. E., o Centro Hospitalar Lisboa Norte, E. P. E., o Centro Hospitalar de Lisboa Central, E. P. E.;
- j) Na área de Oncologia Pediátrica: o Instituto Português de Oncologia do Porto, Francisco Gentil, E. P. E. em colaboração interinstitucional com o Centro Hospitalar S. João, E. P. E., o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E. P. E., e o Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, E. P. E., em colaboração interinstitucional com o Centro Hospitalar Lisboa Central, E. P. E., e com o Centro Hospitalar Lisboa Norte, E. P. E., na área dos Tumores do Sistema Nervoso Central;
- k) Na área de Transplantação Renal Pediátrica: o Centro Hospitalar do Porto, E. P. E., e o Centro Hospitalar Lisboa Norte, E. P. E.;
- l) Na área de Transplante de Coração: o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E. P. E.;
- m) Na área de Transplante Rim — Adultos: o Centro Hospitalar de São João, E. P. E., o Centro Hospitalar do Porto, E. P. E., o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E. P. E., o Centro Hospitalar de Lisboa Central, E. P. E., e o Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E. P. E.

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

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

Anexo 2 – Despacho n.º 752/2010, de 12 de janeiro. Aprovação do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce (PNDP)

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

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

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

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

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

1 – É aprovado o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce, constante do anexo ao presente despacho, do qual faz parte integrante.

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

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

Programa Nacional de Diagnóstico Precoce**I – Introdução**

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

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

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

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

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

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

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

II – Contexto em Portugal

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

O PNDP teve um enorme sucesso e tem revelado uma elevada qualidade, que é bem patente na sua taxa de cobertura superior a 99 % dos recém-nascidos e pelo seu tempo médio de intervenção terapêutica – 11/12 dias. Dirigido inicialmente à fenilcetonúria e ao hipotiroidismo, duas doenças que, na criança, quando não tratadas acarretam atraso mental, foi alargado mais tarde em 2004 na Região Norte e com âmbito nacional em 2006, a mais 23 doenças hereditárias do metabolismo. Este alargamento da amplitude deve-se à

utilização da tecnologia MS/MS, que permite o diagnóstico de doenças hereditárias do metabolismo numa única amostra de sangue. Outras doenças como a fibrose quística, hiperplasia congénita da supra-renal e deficiência da biotinidase foram rastreadas em estudos-piloto e poderão futuramente vir a ser incluídas no Programa Nacional.

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

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

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

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

III – Objectivos

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

Geral:

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

Específicos:

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

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

IV – População –alvo

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

V – Horizonte temporal

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

VI – Estratégias

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

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

1 – Estratégias de intervenção

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

- E6 – Promover a elaboração e difusão pelos centros de tratamentos e outros serviços de saúde de protocolos e orientações técnicas de boa prática profissional, para o acompanhamento clínico dos doentes.
- E7 – Identificar de forma sistemática as necessidades de saúde não satisfeitas dos doentes identificados pelo rastreio, ao longo do seu ciclo de vida.
- E8 – Promover e colaborar na monitorização dos ganhos em saúde dos doentes diagnosticados pelo PNDP 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 PNDP.
- 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 PNDP.
- 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 PNDP.
- E18 – Promover iniciativas que visem a formação de competências específicas nestas doenças, dirigidas a médicos e outros profissionais incluindo enfermeiros, carreiras técnicas e pessoal auxiliar.
- E19 – Elaborar e divulgar documentos e outros materiais pedagógicos para profissionais de saúde em exercício.

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

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

3 – Estratégias de colheita e análise de informação

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

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

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

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

VII – Estrutura

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

1 – Órgãos de coordenação

São órgãos de coordenação do PNDP, os seguintes:

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

1.1 – Composição dos órgãos

A composição dos órgãos de coordenação é a seguinte:

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

c) Comissão Executiva: composta por três membros designados pelo Conselho Directivo do INSA que designará também o coordenador.

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

1.2 – Funções dos órgãos

As funções dos órgãos são as seguintes:

a) Presidente

Compete ao Presidente, genericamente:

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

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

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

c) Comissão Executiva

Compete à Comissão Executiva, genericamente:

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

2 – Estruturas associadas

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

2.1 — Estruturas associadas

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

2.2 — Articulação

- a) Unidade de Rastreio Neonatal

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

- b) Área de Produtos Dietéticos Hipoproteicos

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

- c) Base de dados das fichas

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

- d) Website do INSA

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

VIII — Acompanhamento e avaliação

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

Anexo 3 – Despacho n.º 4502/2012, de 29 de março. Nomeação dos Órgãos de Coordenação do PNDP

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Despacho n.º 4502/2012 ¹**Nomeação dos Órgãos de Coordenação do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce**

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

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

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

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

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

Presidente do PNDP será:

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

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

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;

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 Clípodova/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 4 – Despacho n.º 7352/2015, de 26 de junho. Alteração dos elementos que integram os Órgãos de Coordenação do PNDP

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Despacho n.º 7352/2015 ¹**Alteração dos elementos que integram os órgãos
de coordenação do PNDP**

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

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

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

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

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

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

Anexo 5 – Proposta da Sociedade Portuguesa de Hematologia para inclusão da Drepanocitose no rastreio neonatal

SPH CLUBE DO GLÓBULO
VERMELHO E DO FERRO

À Comissão Nacional de Diagnóstico Precoce

Assunto: Pedido de inclusão da Drepanocitose nas doenças rastreadas no Diagnóstico Precoce

O “Clube do Glóbulo Vermelho e do Ferro” da Sociedade Portuguesa de Hematologia tem vindo a analisar e a debater o problema da Drepanocitose em Portugal e considera pertinente que esta patologia seja incluída no Diagnóstico Precoce em curso.

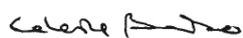
Juntamos a argumentação que fundamenta o nosso pedido, que agradecemos fosse analisado pela Comissão.

Estamos certas que este assunto merecerá a melhor atenção e estamos ao dispor para prestar todos os esclarecimentos que julguem necessários.

Com as nossas melhores saudações

Coimbra, 1 de Julho de 2016

Pela Direcção do “Clube do Glóbulo Vermelho e do Ferro”



Celeste Bento
Serviço de Hematologia Clínica
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra



M. Leticia Ribeiro
Diretora Serviço de Hematologia Clínica
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

INCLUSÃO DA DREPANOCITOSE NAS DOENÇAS RASTREADAS NO DIAGNÓSTICO PRECOCE

Parecer do “Clube do Glóbulo Vermelho e do Ferro” (CGVF) da Sociedade Portuguesa de Hematologia.

DREPANOCITOSE

A Drepanocitose é uma doença hereditária, com transmissão autossómica recessiva, que resulta da produção de cadeias β -globínicas em que há substituição, na posição 6, do ácido glutâmico por valina (β^S). A hemoglobina S precipita em ambiente de hipoxia e liga-se à membrana dos eritrócitos que ficam rígidos e com menor resistência à hemólise.

É uma doença muito incapacitante, sobretudo devido aos episódios frequentes de dores violentas. Os doentes apresentam, a maioria depois do 6º mês de vida, anemia hemolítica crónica, fenómenos vaso-oclusivos, que causam dores violentas e lesões multiorgânicas irreversíveis, e risco elevado de infeções e de sequestro esplénico. O tratamento de base consiste, essencialmente, na prevenção das crises vaso-oclusivas, evitando os factores desencadeantes e utilizando indutores da síntese de Hb F, e na prevenção das infeções.

A mortalidade infantil nos doentes com Drepanocitose é elevada e está, mais frequentemente, associada a infeções (sepsis/meningite), que podem ser prevenidas com medidas profiláticas.

IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA DREPANOCITOSE

Está exaustivamente demonstrado que atitudes/intervenções profiláticas e/ou terapêuticas precoces alteram a história natural da doença, reduzindo a mortalidade e a morbilidade grave e melhorando a qualidade de vida, a que se associa redução nas despesas de saúde e no absentismo de pais e cuidadores.

Os principais eventos mortais até aos 2–3 anos de idade são a sépsis (principalmente a pneumocócica), a sequestração esplénica e o AVC. Qualquer destas situações clínicas graves pode ser a manifestação inaugural da doença, na ausência de outra sintomatologia que pudesse ter sugerido o diagnóstico.

A prevenção das infeções consiste na administração da vacina anti-pneumocócica conjugada, que só inclui 13 serótipos dos cerca de 70 do *streptococcus pneumoniae*, e na profilaxia antibiótica, que devem ser iniciadas pelos 2 meses de vida.

O diagnóstico neonatal da Drepanocitose possibilita, em tempo útil, a informação/educação da família e cuidadores sobre a fisiopatologia da doença, sinais de alerta e atitudes a ter em episódios febris e quadros clínicos sugestivos de sequestração esplénica. A aprendizagem da palpação esplénica e dos sinais gerais de alarme permite recorrer precocemente aos serviços de saúde, principal factor de sobrevivência nos episódios de sequestração.

Um estudo realizado pelo CGVF em 2012 (dados não publicados) permitiu estimar que nascem em Portugal cerca de 15 crianças/ano com Drepanocitose, a grande maioria oriunda da população imigrante. As condições sócio-económicas deficientes da maioria destas populações

agravam as manifestações da doença e dificultam o acesso aos Serviços de Saúde, com reflexos significativos na morbi-mortalidade dos doentes.

A sinalização precoce dos doentes com Drepanocitose permite ainda que as equipas de saúde se organizem atempadamente, de acordo com o nº de doentes existente nas suas áreas de influência.

O rastreio neonatal das formas graves de hemoglobinopatias, em conjugação com o registo de doentes, constituiria uma insubstituível ferramenta para a investigação epidemiológica e clínica destas doenças raras e favoreceria a inclusão dos doentes portugueses em estudos multicêntricos internacionais.

DIAGNÓSTICO NEONATAL DA DREPANOCITOSE NOUTROS PAÍSES

O diagnóstico precoce da Drepanocitose está implementado em vários países da Europa e América e os números demonstram resultados surpreendentes a nível da redução da mortalidade infantil. Apresentamos alguma bibliografia que ilustra a importância do diagnóstico precoce:

Mortality and causes of death in children with sickle cell disease in the Netherlands, before the introduction of neonatal screening. *Br J Haematol.* 2011 Oct;155(1):106-10. van der Plas EM, van den Tweel XW, Geskus RB, Heijboer H, Biemond BJ, Peters M, Fijnvandraat K. Department of Paediatric Haematology, Emma Children's Hospital, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands.

"This study analyzed the mortality and causes of death in sickle cell disease patients in the Netherlands, to provide a baseline for monitoring the effect of the recently introduced neonatal screening programme and to indicate areas of improvement in the care for these patients."

Clinical outcomes in children with sickle cell disease living in England: a neonatal cohort in East London. *Haematologica.* 2007 Jul;92(7):905-12. Telfer P, Coen P, Chakravorty S, Wilkey O, Evans J, Newell H, Smalling B, Amos R, Stephens A, Rogers D, Kirkham F. Department of Paediatric Haematology and Oncology, Royal London Hospital

Background and Objectives: We investigated outcomes in a UK neonatal cohort as a benchmark for care of children with sickle cell disease (SCD).

Design and Methods: Two-hundred and fifty-two children (180 with hemoglobin [Hb] SS, 64 with HbSC, and 8 with HbS/beta thalassaemia), identified during 1983-2005 by universal birth screening in East London, were followed in a hospital and community-based program which included penicillin V prophylaxis from 3 months of age, 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine from 1993, conjugate pneumococcal vaccine from 2002 and transcranial Doppler screening from 1991.

Results: At the end of 2005, there were 2158 patient years of observation. The median age of the patients was 7.8 (interquartile range 3.3-13.0) years, and 2.8% of those enrolled had been lost to follow-up. The estimated survival of children with HbSS at 16 years was 99.0% (95% confidence interval, CI, 93.2 to 99.9%) and pneumococcal sepsis rate was 0.3 (95% CI 0.1-0.8) episodes per 100 patient-years. The risk of overt stroke was 4.3% (95%CI 1.5 to 11.4%) and

could be further reduced by transcranial Doppler screening from infancy and transfusing all children with high-risk scans. No deaths, strokes or episodes of pneumococcal sepsis were observed in children with HbSC or HbS/beta thalassemia. The mortality rates from HbSS were significantly lower than those in other reported cohorts.

Interpretation and Conclusions: Mortality in childhood SCD can virtually be eliminated in a well-resourced health service setting linking community-based care with a specialized, hospital-based center. SCD continues to cause substantial morbidity from acute complications and chronic organ damage. We recommend setting up of clinical networks to optimize the management of SCD.

Universal neonatal screening for sickle cell disease and other haemoglobinopathies in Ferrara, Italy. *Blood Transfus.* 2012 Sep 12:1-6. Ballardini E, Tarocco A, Marsella M, Bernardoni R, Carandina G, Melandri C, Guerra G, Patella A, Zucchelli M, Ferlini A, Bigoni S, Ravani A, Garani G, Borgna-Pignatti C. Department of Clinical and Experimental Medicine, Paediatric Section, University Hospital S. Anna, Ferrara, Italy

Background: Sickle cell disease (SCD) is the commonest haemoglobinopathy in Africa, the Middle East and India. In recent years, its incidence has increased dramatically also in Europe and North America because of the high rate of migration of people from endemic areas. From January 2009 to January 2010 the number of foreign residents in the province of Ferrara (Italy) increased by 12.2%: most of the immigrants were from countries at high risk of SCD. Since neonatal screening and prophylactic penicillin in early childhood could reduce mortality by 10 years of age to less than 2%, the aim of this study was to establish a neonatal screening programme for haemoglobinopathies in Ferrara.

Design and Methods: First we assessed how many pregnant women underwent haemoglobin analysis by high performance liquid chromatography (HPLC) before or during pregnancy and how many of them were carriers of haemoglobinopathies. Subsequently, we verified the feasibility of neonatal screening for SCD and other haemoglobinopathies, analysing cord blood by HPLC. Neonates found to be positive were managed by a multidisciplinary team to implement all the appropriate prophylactic and therapeutic measures.

Discussion: Currently prevention of haemoglobinopathies in Italy is provided during the pre-conception period but only to patients with abnormal blood counts. Neonatal screening is useful and cost-effective to ensure early diagnosis and appropriate treatment for infants with SCD or other haemoglobinopathies.

Neonatal screening in the state of Piauí: an urgent need - a study on the prevalence of sickle cell disease in newborns. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2012;34(5):392-3. Soares LF, Rocha OA, de Oliveira EH, Vieira JF. Universidade Federal do Piauí - UFPI, Teresina, PI, Brazil

Anexo 6 – Proposta *International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies* e do Grupo Português de Imunodeficiências Primárias da Sociedade Portuguesa de Imunologia para inclusão da Imunodeficiência Combinada Grave no rastreio neonatal



IPOPI Position Statement

Implementation of SCID Newborn Screening in Portugal

Date: 13 January 2016
Submitted to: Comissão do Programa de Diagnóstico Precoce
Reference: IPOPI/SCID/PT001

The international Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI) supports and calls for the implementation of Severe Combined Immunodeficiencies (SCID) newborn screening in Portugal.

IPOPI is the global organisation representing patients living with Primary Immunodeficiencies (PIDs), a large group of more than 280 chronic and rare diseases in which the immune system or parts of the immune system do not function correctly. One of the most severe, life-threatening form of PID is Severe Combined Immunodeficiency (SCID). SCID is an extremely important inherited child health condition. Babies born with SCID have no cellular or humoral immunity and are unable to fight severe infections caused by viruses, bacteria and fungi. SCID is fatal due to overwhelming infection(s) in the first year of life unless definitive treatment can be used to correct the under-lying immune defect.ⁱ As the most severe form of inherited primary immunodeficiency, SCID is a life-threatening paediatric emergencyⁱⁱ

This state of emergency has also been highlighted by the European Parliament in an Oral Question calling the Commission to consider a set of European recommendations on newborn screening, including SCID (see annex 1)ⁱⁱⁱ

Screening for SCID immediately after birth is possible and can be performed on dried blood spot samples which are currently collected in a standardized fashion from all newborns in all European Union Member States. Once SCID is diagnosed, babies can be treated by professionals in specialist centres and provided with curative treatment such as Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) or gene therapy. For the treatment to be as effective as possible and to cure the babies, the transplantation should be done within the first 3,5 months of life. Delay in recognizing and detecting SCID reduces the success of the available curative option of HSCT and generally leads to fatal consequences. Screening and detection at birth therefore offers the vital chance to intervene before severe infection affects chances of survival and full recovery.^{iv}

INTERNATIONAL PATIENT ORGANISATION FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

IPOPI is a charity registered in the UK. Registration No. 1058005. Firside, Main Road, Downderry, PL11 3LE, United Kingdom. Executive Office: Tel: (+351) 21 407 5720 Fax: (+351) 21 090 0272 e-mail: info@ipopi.org website: www.ipopi.org



Importantly SCID newborn screening fulfils all of the internationally recognized criteria for a clinical condition to be screened for at birth.^v

SCID newborn screening programmes are rapidly being developed in several world regions. There are currently several EU member states where national or regional pilot studies on SCID newborn screening are currently ongoing including France, Italy, Sweden and Spain. In the Netherlands, the Ministry of Health issued a report in June 2015 where SCID was considered to qualify for its inclusion in the newborn screening panel of diseases. A pilot project and economic study are being developed before its final inclusion in the panel.^{vi} In the United States in 2010, the Department of Health and Human Services (HHS) announced the addition of Severe Combined Immunodeficiency (SCID) to the recommended uniform screening.^{vii} There are currently 34 states screening all newborns for SCID in the United States.^{viii} In Israel, SCID newborn screening is implemented at the national level following a call for action from the scientific community^{ix}

More information on currently implemented SCID newborn screening programmes can be found on IPOPI [website page](#) dedicated to SCID Newborn Screening.

Last but not least and besides being a life-saving public health tool, SCID newborn screening has been demonstrated to be cost-effective and reduce unnecessary healthcare costs brought about by delayed diagnosis and the resulting complications and sequels^{x xi xii xiii xiv}

IPOPI strongly believes and highly recommends that SCID should be included within the universal newborn screening programme in Portugal because of the severely life threatening nature of the disease, the fact newborn screening for SCID significantly improves survival outcomes by allowing for faster access to existing curative treatments and thereby increasing the chances of curing affected babies and preventing further fatalities in the future.

We thank you for your attention to this request and do hope you will take it into consideration in your decision making.

Yours sincerely,



Johan Prevot
Executive Director



References

- ⁱ Chapel, H et al; [Primary Immune Deficiencies : Principles of Care](#); Frontiers in Immunology; December 2014, Vol 5, Article 627
- ⁱⁱ van der Burg, M. et al, [The expanding clinical and immunological spectrum of severe combined immunodeficiency](#); Eur J Pediatr. 2011 May; 170(5): 561–571
- ⁱⁱⁱ Willmott, G; Ries, F; Mikolasik, M; [European Parliament Oral Question 0001/20123](#); 8 February 2013
- ^{iv} Gaspar, H.B. et al; [Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening](#); March 17, 2011; Blood: 117 (11)
- ^v Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease, 22. WHO chronicle, Geneva: World Health Organisation; 1968. p. 473 [Public health papers, 34].
- ^{vi} http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/summary201508neonatale_screening.pdf
- ^{vii} <http://www.hrsa.gov/advisorycommittees/mchbadvisory/heritabledisorders/recommendations/correspondence/uniformpanel022510.pdf>
<http://www.hrsa.gov/advisorycommittees/mchbadvisory/heritabledisorders/recommendations/correspondence/severeimmunodeficiency.pdf>
<http://www.hrsa.gov/advisorycommittees/mchbadvisory/heritabledisorders/recommendations/correspondence/response050911.pdf>
- ^{viii} <http://primaryimmune.org/idf-advocacy-center/idf-scid-newborn-screening-campaign/>
- ^{ix} <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3904476/>
- ^x McGhee S, Stiehm R, McCabe E. [Potential costs and benefits of newborn screening for severe combined immunodeficiency](#). J Pediatr 2005;147:603–8
- ^{xi} Chan K, Davis J, Pai S, et al. [A Markov model to analyse cost-effectiveness of screening for severe combined immunodeficiency \(SCID\)](#). Mol Gen Metab 2011;104:383–9.
- ^{xii} Chan, A.; Scalchunes, C.; Boyle, M.; Puck, J.M. Early vs. delayed diagnosis of severe combined immunodeficiency: A family perspective survey. Clin. Immunol. 2011, 138, 3–8.
- ^{xiii} Kubiak, C.; Jyonouchi, S.; Kuo, C.; Garcia-Lloret, M.; Dorsey, M.J.; Sleasman, J.; Zbrozek, A.S.; Perez, E.E. Fiscal implications of newborn screening in the diagnosis of severe combined immunodeficiency. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2014, 2, 697–702.
- ^{xiv} Chan, K. Cost-effectiveness analysis of newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID). <http://www.folhamarela.com.br/PDF/scid.pdf>.

PROPOSTA PARA INCLUSÃO DA IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA GRAVE NO RASTREIO NEONATAL UNIVERSAL

Efectuado por:

Dr. João Farela Neves, Centro Hospitalar de Lisboa Central

Dra. Isabel Esteves, Centro Hospitalar de Lisboa Norte

Dra. Laura Marques, Centro Hospitalar do Porto

em representação do Grupo Português de Imunodeficiências Primárias (GPIP) da Sociedade Portuguesa de Imunologia.

SUMÁRIO

O que é e porquê rastrear a imunodeficiência combinada grave (SCID)?

A imunodeficiência combinada grave (SCID) preenche os requisitos necessário para o rastreio neonatal?

Qual é o panorama actual da imunodeficiência combinada grave (SCID) em Portugal? Como se efectuará o rastreio? A(s) associação(ões) de doentes apoiam esta iniciativa?

Proposta do GPIP

1. O QUE É A IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA GRAVE (SCID) E PORQUE DEVE SER RASTREADA?

- Esta doença caracteriza-se por um grave défice imunitário devido à ausência da função celular (linfócitos T) e consequentemente uma resposta humoral (linfócitos B) inexistente ou ineficaz. (1)
- Os doentes apresentam infecções recorrentes e graves, causados por quaisquer micro-organismos (inclusivamente os oportunistas). (2)
- É a mais grave de todas as imunodeficiências congénitas e é considerada uma emergência pediátrica. (3)
- Sem diagnóstico, a doença é uniformemente fatal (100% mortalidade) (2,3)
- Nos casos diagnosticados, o atraso diagnóstico é directamente proporcional à diminuição da sobrevida. (4)
- Existe uma terapêutica curativa para esta doença, o transplante de células progenitoras hematopoiéticas. (TCPH) (4,5)

2. A IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA GRAVE (SCID) PREENCHE OS REQUISITOS NECESSÁRIO PARA O RASTREIO NEONATAL?

Relembrando os 10 critérios da Organização Mundial de Saúde para o rastreio neonatal, podemos verificar que a SCID preenche TODOS os requisitos necessários:

- É um importante problema de Saúde?
Sim. A mortalidade da doença não tratada não deixa lugar para dúvidas relativamente a isto.
- Existe terapêutica curativa para a doença?
Existe. O TCPH é potencialmente curativo em todos os doentes. (4,5)
- Existem condições locais para o seu diagnóstico e terapêutica?
Existem. As equipas de diagnóstico e terapêutica estão criadas, treinadas e têm experiência no tratamento destes casos.
- Existe uma fase de latência até primeiras manifestações clínicas?
Existe. A idade média de aparecimento das primeiras manifestações clínicas é entre os 3-5 meses. (6)
- Existe um teste específico que possa ser aplicado a esta doença?

Existe. O doseamento de TREC (T-cell receptor excision circles) permite o diagnóstico desta entidade no rastreio neonatal. (7)

- O teste é aceitável e aplicável à população?

Sim. Testado e aplicado em diversos países. (8-10)

- A história natural da doença é bem conhecida?

Sim. A doença é conhecida desde a década de 60 e a sua evolução natural, uniformemente fatal, bem conhecida. (2)

- A decisão de quem tratar pode ser tomada?

Sim, se diagnosticada precocemente TODOS os doentes são elegíveis para tratamento. (2)

- Pode ser avaliada a relação custo-benefício?

Sim. A mesma já foi avaliada em alguns países da Europa. (6,10)

- A identificação de casos e a sua incidência será um contínuo?

Sim. São expectáveis casos todos os anos e a definição da incidência da doença caracterizada de forma correcta. (10)

3. QUAL É O PANORAMA ACTUAL DA IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA GRAVE (SCID) EM PORTUGAL?

Foi realizada uma casuística de todos os casos de SCID diagnosticados em Portugal desde 2000. Os resultados foram apresentados na reunião do Grupo Português de Imunodeficiências Primárias (GPIP) da Sociedade Portuguesa de Imunologia em 6 de Fevereiro de 2016. Os dados mais relevantes são:

- Incidência mínima estimada de 1:48775 nados-vivos. Apesar de seguramente sub-estimada, é superior à maioria das incidências publicadas nos outros países.
- Idade média de início das manifestações clínicas: 4,1 meses. Permitindo cumprir o requisito do período de latência entre o nascimento e o diagnóstico.
- Tempo médio entre o início das manifestações e o diagnóstico: 2,5 meses. Este valor implica que a idade média de diagnóstico seja 6,6 meses, representativo de um diagnóstico muito tardio. Existe uma clara relação entre a idade precoce do diagnóstico e o sucesso da terapêutica curativa (quanto mais tardio, mais morbilidade apresentará o doente quando submetido a TCPH).
- Mortalidade de 60%, muito superior à maioria dos países Europeus sem rastreio neonatal de SCID. Mais relevante é que a sobrevivência actual destes doentes em países/estados que tenham incluído esta doença o rastreio neonatal é de 95%. A mortalidade registada em Portugal é explicada pelo diagnóstico tardio e pelas inúmeras complicações/morbilidades que os doentes têm até serem transplantados (37% dos doentes falecem antes de serem transplantados)

4. COMO SE EFECTUARIA O RASTREIO?

Existem diversas técnicas potencialmente utilizáveis mas a que é mais vezes aplicada é a determinação por RT-PCR (real time-polimerase chain reactin) de TRECS.

5. A(S) ASSOCIAÇÃO(ÕES) DE DOENTES APOIAM ESTA INICIATIVA?

Sim. A IPOPI (International Patients Organization with Primary Immunodeficiencies) também expressou o seu apoio através da emissão de um "Position Statement" que se anexa.

6. PROPOSTA DO GPIP

Pelos argumentos acima referidos, o GPIP propõe que a SCID seja incluída no rastreio neonatal Universal. A sua inclusão permitiria o diagnóstico precoce e o acesso em boas condições a uma terapêutica curativa. Se a proposta for aceite ou colocada à discussão, o GPIP (representado através deste grupo de trabalho) propõe-se a descrever um modelo de implementação de rastreio e a respectiva rede de referência de casos, funcional e adequado à realidade do nosso país, com optimização dos recursos existentes e melhoria exponencial da morbimortalidade actual deste grupo de doentes em Portugal, muito aquém da reportada internacionalmente.

Lisboa, 10/06/2016

João FN, Isabel E, Laura M

Referências bibliográficas:

1. Rivers L, Gaspar HB. Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management. *Archives of Disease in Childhood*. 2015Jun.13;100:667-72.
2. Fischer A. Severe combined immunodeficiencies (SCID). *Clinical & Experimental Immunology*. 2000Oct.6;122:143-9.
3. Cole TS, Cant AJ. Clinical experience in T cell deficient patients. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6(1):9.
4. Neven B, Leroy S, Decaluwe H, Le Deist F, Picard C, Moshous D, et al. Long-term outcome after hematopoietic stem cell transplantation of a single-center cohort of 90 patients with severe combined immunodeficiency. *Blood*. 2009Apr.23;113(17):4114-24.
5. MD ARG, MD MAS, MSc LG, MD PT, FRCP AJC, FRCP PV, et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: Entering a new century, do we do better? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Elsevier Ltd; 2010Sep.1;126(3):602-11.
6. MD MCC, MPH NMMM, MPH CMM, Le Bihan MD C, MSc HR, MSc LH, et al. Systematic neonatal screening for severe combined immunodeficiency and severe T-cell lymphopenia: Analysis of cost-effectiveness based on French real field data. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Elsevier Ltd; 2015Oct.16;:1-5.
7. Gaspar HB, Hammarström L, Mahlaoui N, Borte M, Borte S. The Case for Mandatory Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *J Clin Immunol*. 2014Apr.2;34(4):393-7.
8. Verbsky J, Thakar M, Routes J. The Wisconsin approach to newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012Mar.;129(3):622-7.
9. Olbrich P, de Felipe B, Delgado-Pecellin C, Rodero R, Rojas P, Aguayo J, et al. Primer estudio piloto en España sobre el cribado neonatal de las inmunodeficiencias primarias: TRECS y KRECS identifican linfopenias T y B graves. *Anales de Pediatría*. 2014Nov.;81(5):310-7.
10. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in 11 Screening Programs in the United States. *JAMA*. 2014Aug.20;312(7):729.

Anexo 7 – IPAC - Anexo T6cnico de Acredita76o N6 E0015-2. Acredita76o de ensaios laboratoriais

INSTITUTO PORTUGU6S DE ACREDITA76O
IPAC
acredita76o
 PORTUGUESE ACCREDITATION INSTITUTE
 Rua Alexandre Herculano, 2 97 2025-913 CAPANICA, Portugal
 Tel: +351 212 246 201 Fax: +351 212 246 202
 acreditacao@insa.pt www.insa.pt

Anexo T6cnico de Acredita76o N6 E0015-2
Accreditation Annex nr.

A entidade a seguir indicada est6 acreditada como Laborat6rio Cl6nico, segundo a norma NP EN ISO 15189:2007

Instituto Nacional de Saude Doutor Ricardo Jorge, I.P.
Departamento de Gen6tica Humana

Endere76o Rua Alexandre Herculano, n6 321
 Address 4000-055 Porto
 Contact Helena Torgal
 Contact Helena Torgal
 Telephone 223401100
 Fax 223401109
 E-mail helena.torgal@insa.min-saude.pt
 Internet www.insa.pt

Resumo do 6mbito Acreditado *Accreditation Scope Summary*
 An6lises Cl6nicas *Clinical Analysis*

Nota: ver nas(s) p6gina(s) seguinte(s) a descri76o completa do 6mbito de acredita76o. *Note: see in the next page(s) the detailed description of the accredited scope.*

A validade deste Anexo T6cnico pode ser comprovada em *The validity of this Technical Annex can be checked in the website on the left.*

Os exames laboratoriais podem ser realizados segundo as seguintes categorias:
 0 Exames laboratoriais realizados nas instala76es permanentes do laborat6rio
 1 Exames laboratoriais realizados fora das instala76es do laborat6rio ou em laborat6rios m6veis
 2 Exames laboratoriais realizados nas instala76es permanentes do laborat6rio e fora destas

*The examination may be performed by the following categories:
 0 Examination performed at permanent laboratory premises
 1 Examination performed away from the permanent laboratory or at a mobile laboratory
 2 Examination performed away from and at the permanent laboratory*

O IPAC 6 signat6rio dos Acordos de Reconhecimento M6tuo da EA e do ILAC *IPAC is a signatory to the EA/ILAC and ILAC/EA*

O presente Anexo T6cnico est6 sujeito a modifica76es, suspen76es tempor6rias e eventual anula76o, podendo a sua actualiza76o ser consultada em www.insa.pt. *This Annex can be modified, temporarily suspended and eventually withdrawn, and its status can be checked at www.insa.pt.*

Edi76o n.6 1 • Entido em • P6gina 1 de 2

INSTITUTO PORTUGU6S DE ACREDITA76O
IPAC
acredita76o
 PORTUGUESE ACCREDITATION INSTITUTE
 Rua Alexandre Herculano, 2 97 2025-913 CAPANICA, Portugal
 Tel: +351 212 246 201 Fax: +351 212 246 202
 acreditacao@insa.pt www.insa.pt

Anexo T6cnico de Acredita76o N6 E0015-2
Accreditation Annex nr.

Instituto Nacional de Saude Doutor Ricardo Jorge, I.P.
Departamento de Gen6tica Humana

N6	Amostra Sample	Exame laboratorial/M6todo Examination/Method	Procedimento Procedure	Categoria Category
AN6LISES CL6NICAS <i>CLINICAL ANALYSES</i>				
1	Sangue seco em papel de filtro	Rastreio Neonatal de Hipotiroidismo Cong6nito-TSH por Fluorimunoensaio de resolu76o temporal	DGH URN-PE01	0
2	Sangue seco em papel de filtro	Rastreio Neonatal de Hipotiroidismo Cong6nito-T4 por Fluorimunoensaio de resolu76o temporal	DGH URN-PE01	0
FIM END				

Notas:
 N6TP:
 Este laborat6rio possui um 6mbito de acredita76o com descri76o padr6o, a qual admite a capacidade para implementar novas vers6es de documentos normativos no 6mbito da acredita76o.
 O Laborat6rio tem dispon6vel para consulta uma Lista de Ensaios Acreditados sob acredita76o permanentemente atualizada, indicando para cada um dos exames qual a vers6o do documento normativo a que corresponde a acredita76o.
 O respons6vel pela aprova76o da Lista de Ensaios Acreditados sob acredita76o 6 a Dr.6 Laura Vilarinho.
 - DGH URN-PEXX indica procedimento interno do Laborat6rio

O 6mbito de acredita76o compreende a actividade de coleta de amostras para os exames laboratoriais constantes deste Anexo T6cnico quando realizada nas instala76es do laborat6rio (Rua Alexandre Herculano, n6 321 / 4000-055 Porto).

Edi76o n.6 1 • Entido em • P6gina 2 de 2

Anexo 8 – Despacho n.º 1261/2014, 14 de janeiro. Comparticipação da sapropterina Kuvan

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Gabinete do Secretário de Estado da Saúde
Despacho n.º 1261/2014 ¹

A fenilcetonúria (PKU) e a deficiência em tetrahidrobiopterina (BH4) são doenças hereditárias autossómicas recessivas, de prognóstico reservado, que se traduzem na dificuldade da metabolização da fenilalanina (hiperfenilalaninemia), interferindo significativamente na qualidade de vida dos doentes. O diagnóstico destas doenças tem de ser feito o mais precocemente possível e o tratamento iniciado antes do 1.º mês de vida, a fim de se evitarem situações de atraso mental profundo e irreversível, assentando numa dieta, para toda a vida, de baixo teor de fenilalanina, a qual, quando rigorosamente cumprida, assegura uma vida normal ao doente.

Surgiu um novo medicamento para o tratamento da hiperfenilalaninemia associada à fenilcetonúria, que provou valor terapêutico acrescentado em adição à dieta restritiva em fenilalanina, em doentes pediátricos respondedores à terapêutica, melhorando consideravelmente o seu estado de saúde e qualidade de vida.

A necessidade de um diagnóstico correto, a especificidade dos tratamentos disponíveis e o risco dos próprios medicamentos impõem que a sua administração deva ser iniciada e controlada por médicos com experiência no diagnóstico e tratamento das doenças acima identificadas

Atentas as razões expostas, considera-se existir interesse público na dispensa gratuita destes medicamentos, quando prescritos em consultas especializadas no diagnóstico e tratamento destas patologias, que disponham de condições para o efetivo acompanhamento do doente.

Assim, e ao abrigo do disposto nos n.os 1 e 3 do artigo 20.º do regime geral das comparticipações do Estado no preço dos medicamentos, aprovado em anexo ao Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio, na sua redação atual, determina-se o seguinte:

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

1 – Os medicamentos destinados ao tratamento da hiperfenilalaninemia (HFA) em doentes com fenilcetonúria (PKU) e em doentes com deficiência em tetrahidrobiopterina (BH4) beneficiam de um regime especial de comparticipação, nos termos consagrados neste diploma.

¹ Publicado no *Diário da República*, 2.ª série — N.º 18 — 27 de janeiro de 2014, p. 2628.

Anexo 9 – Programa da formação “Um dia com o Diagnóstico Precoce” (12ª edição, 2016)

**_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 41º 8' 39,23"
W 8º 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 IBAN PT50 0781 0112 00000004045 61. A inscrição será confirmada pelo Gabinete de Formação após receção do comprovativo da transferência.

Data limite de inscrição: 04 de Abril de 2016

Contactos
Secretariado da Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética
Tel: 223 401 168
Fax: 223 401 159

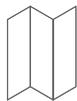
Não se aceitam inscrições nem pagamentos no dia do evento. As desistências devem ser comunicadas ao INSA com uma antecedência mínima de 5 dias úteis em relação à data do início do evento, para que se possa proceder ao preenchimento das vagas e à devolução do pagamento.

Instituto Nacional de Saúde
Doutor Ricardo Jorge

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

**_Um dia com o
Diagnóstico Precoce**
13ª Edição

PORTO
13 de Abril de 2016



DG Departamento de Genética

Enquadramento e objetivos: O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce é uma iniciativa de sucesso, com forte implementação a nível nacional e baseada numa organização segura e estabilizada, que procura continuamente a melhoria dos aspetos técnicos e assistenciais do programa. A generosa e competente participação dos profissionais de saúde tem sido fundamental para o sucesso do rastreio.

Assim, numa perspetiva de melhoria contínua, com o objetivo de reforçar as competências técnicas (colheita de sangue, conservação e envio das fichas), e de promover o envolvimento dos profissionais (informar sobre a organização do Programa Nacional do Diagnóstico Precoce, sobre as patologias atualmente rastreadas, critérios de seleção, etc.) o INSA, com espírito de partilha, promove:

Um dia com o Diagnóstico Precoce...

**_Um dia com o
Diagnóstico Precoce**

Programa:

<p>09:00 - Receção e entrega de documentação</p> <p>09:15h - Abertura</p> <p>09:30h - Organização do Programa Nacional do Diagnóstico Precoce <i>Laura Vilarinho (INSA)</i></p> <p>09:50h - Rastreio neonatal alargado a 25 patologias <i>Hugo Rocha (INSA)</i></p> <p>10:10h - Estudo piloto da Fibrose Quística <i>Ana Marcão (INSA)</i></p> <p>10:30h - Rastreio neonatal e bioética <i>Paulo Pinho e Costa (INSA)</i></p> <p>10:45h - Coffee break</p>	<p>11:15h - Experiência de um Centro de Tratamento Centro Hospitalar de S. João - Porto <i>Elisa Leão Teles - Pediatra</i> <i>Esmeralda Rodrigues - Pediatra</i> <i>Carla Vasconcelos - Nutricionista</i></p> <p>12:15h - Discussão</p> <p>12:30h - Fenilcetonúria na 1ª pessoa</p> <p>13:00h - Almoço livre</p> <p>14:30h - Mesa Redonda - Normas de colheita; armazenamento; envio, etc. <i>Laura Vilarinho, Paulo Pinho e Costa (INSA)</i></p> <p>15:30h - Dúvidas, problemas, etc. Discussão global</p> <p>16:00h - Visita à Unidade de Rastreio Neonatal</p> <p>17:00h - Encerramento</p>
--	--



Anexo 11 – PNDP - Cartaz de divulgação do Programa para pais

GOVERNO DE
PORTUGAL
MINISTÉRIO DA SAÚDE

Instituto Nacional de Saúde
Doutor Ricardo Jorge

O teste do pezinho na internet

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

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

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

EC REP

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

Anexo 12 – ANFQ - Folheto informativo sobre a Fibrose Quística para pais



Fibrose Quística (FQ) – Guia para Pais e Família: folheto

Associação Nacional de Fibrose Quística

Lisboa, 2012. Disponível em:

www.anfq.pt/wp-content/themes/theme1321/Anexos/Guia%20para%20Pais%20e%20Familia.pdf

Anexo 13 – Boletim informativo “Tribólicas” da Associação Portuguesa de Fenilcetonúria e outras Doenças Hereditárias do Metabolismo Proteico (APOFEN)



Porque sou especial!

boletim informativo

Newsletter da APOFEN • Portugal • Número 6 . IV série . Junho de 2015 • contatos: apofen@gmail.com . 960 231 590

APOFEN nos Açores

A APOFEN esteve presente no Encontro Regional de DHMP's e suas famílias, que se realizou no Hospital do Espírito Santo, em Ponta Delgada, no fim-de-semana de 11 e 12 de Abril.

Estes encontros são promovidos pela equipa de Nutrição do Hospital, a quem desde já a APOFEN agradece o empenho e a dedicação.

Em representação da APOFEN, Rui Barros Silva fez uma apresentação centrada na importância do cumprimento da Dieta.

Os "meninos" (já graúdos!) ficaram muito atentos a dois pequenos filmes apresentados.

Nesta mesma sessão a LifeDiet apresentou novos produtos hipoproteicos, e aí ficou claro que há entre nós um "Chef" de cozinha, o Hugo. Está prometido que vamos voltar a falar dele.

Ao almoço, servido na simpática Cantina do Hospital, houve tempo para fotografias e conversas interessantes.

A APOFEN agradece à LifeDiet o facto de ter suportado parte da despesa da APOFEN.

Obrigado a Todos os Amigos de Ponta Delgada.

Rui Barros Silva

peddy-paper

6 de Junho . 14:30 . Palácio de Cristal . PORTO

LAPSO NA TRIBÓLICAS

É crucial recorrer a este Boletim Informativo para repor a verdade sobre um lapso da nossa equipa, no que respeita ao artigo científico sobre a doença do ciclo da ureia – OCT, publicado na última Tribólicas.

Por lapso completamente involuntário, não ficou devidamente registada a autoria do artigo. Faltou a designação da Nutricionista Dra. Carla Vasconcelos.

A direção da revista e a direção da APOFEN apresentam aqui, no seio do universo Apofénico, um sincero pedido de desculpas pessoais à Dra. Carla Vasconcelos pelo lapso.

Porém, pelo modo como nos tem sido possível conhecer a equipa das "Metabólicas" do Hospital de São João, também é devido um pedido de desculpas mais institucional, pelo facto de, com este lapso, provavelmente termos deixado passar a ideia de não reconhecermos que no Hospital de São João existe um trabalho de equipa muito virtuoso deste trio- Doutora Elisa Leão Teles, Doutora Esmeralda Rodrigues e Dra. Carla Vasconcelos –.

Alargamos o nosso pedido de desculpa, procurando assim, ressaltar expressamente o nosso reconhecimento sobre as evidências do excelente trabalho que é desenvolvido no HSJ, quer no tratamento quer no acompanhamento dos portadores de DHMP e suas famílias. Muito Obrigado.

Rui Barros Silva

apoio: **Glutamine**

Av. Rodrigues Vieira nº 80, Araújo <http://www.facebook.com/APOFEN> www.apofen.pt

Alterações do IRS

Com as alterações que a reforma do IRS introduziu no que diz respeito às despesas que o Fisco passa a aceitar como deduções de saúde, houve uma redução no que se aceita como despesas de saúde. E há que ter alguns cuidados. Quando temos uma fatura relativa à aquisição de bens numa farmácia, apenas os medicamentos que tenham sido adquiridos à taxa reduzida podem ser considerados no âmbito da dedução como despesas de saúde. Se numa mesma fatura constam bens à taxa de 6% e à taxa de 23%, não é possível que a aplicação consiga expurgar as aquisições feitas à taxa reduzida (6%) para poder considerá-las no âmbito da dedução.

Recorde-se que no ano passado, os contribuintes podiam deduzir 10% das despesas de saúde com taxa de IVA de 23% até ao limite de 65 euros, desde que fossem despesas justificadas com receita médica. A possibilidade de utilizar as despesas de saúde taxadas a 23% para reduzir o IRS foi eliminada com a reforma deste imposto. Contudo, uma proposta apresentada pelo governo vai recuperar a dedução concedida para este tipo de gasto. Assim, tal como antes, apenas serão consideradas as despesas de saúde com taxa de 23% quando fundamentadas com receita médica e será necessário que o contribuinte "valide" a fatura no Portal das finanças de forma a que as mesmas não sejam classificadas como despesas gerais."

No entanto, a AT fez saber que quando numa mesma fatura constam bens à taxa de 6% e à taxa de 23%, "não é possível que a aplicação informática consiga expurgar as aquisições feitas à taxa reduzida (6%) para poder considerá-las no âmbito da dedução". Assim, sempre que efetuar aquisições numa farmácia solicite a separação dos produtos de 6% numa só fatura e os de 23% à parte noutra fatura.

Henrique Pereira

Não corrigir as nossas falhas é o mesmo que cometer novos erros.

CENTRO

O quê? Rock in Amadora
Onde? Parque da Ribeira em Alfragide
Quando? 26 e 27/06.

Sul

Brisas do Atlântico
O quê? Encontro de Atividade Física Sénior
Onde? Zambujeira do Mar
Quando? 10/06

norte

Festas São Joaninas
O quê? Concertos: Rui Veloso, DAMA, Deolinda, António Zambujo e José Cid
Onde? Av. dos Aliados, Porto
Quando? 19 a 24/06 às 22h

Ajude a APOFEN mantendo as quotas em dia!

Colabore connosco

no pezinho do bebé pode estar o seu futuro

_Departamento de **Genética Humana**

Instituto Nacional de Saúde *Doutor Ricardo Jorge*

Av. Padre Cruz, 1649-016 Lisboa, Portugal

Tel.: (+351) 217 526 413

Fax: (+351) 217 526 410

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

Centro de Saúde Pública *Doutor Gonçalves Ferreira*

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

Tel.: (+351) 223 401 100

Fax: (+351) 223 401 109

E-mail: pe@diagnosticoprecoce.org

www.diagnosticoprecoce.org

www.insa.pt