



www.insa.pt

 \_Relatórios

\_título:

# \_Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

\_sub-título:

## \_Relatório 2012

\_edição:

\_INSA, IP

\_autores:

\_Comissão Executiva do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

\_Laura Vilarinho, Paulo Pinho e Costa, Luísa Diogo

\_local / data:

\_Lisboa

\_Outubro 2013



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 2012 / Comissão Executiva do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce ;  
Laura Vilarinho, Paulo Pinho e Costa, Luísa Diogo. - Lisboa : Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP, 2013. - 63 p. : il.

**ISBN:** 978-972-8643-82-9

© Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP 2013.

**Título:** Programa Nacional de Diagnóstico Precoce: relatório 2012

**Autores:** Comissão Executiva do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce (Laura Vilarinho, Paulo Pinho e Costa, Luísa Diogo)

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

**Coleção:** Relatórios científicos e técnicos

**Coordenação editorial:** Elvira Silvestre

**Composição e paginação:** Francisco Tellechea

**ISBN:** 978-972-8643-82-9

Lisboa, outubro de 2013

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

---

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

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

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

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





*Instituto Nacional de Saúde*  
**Doutor Ricardo Jorge, IP**

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

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



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



*Relatórios*

\_título:

# **Programa Nacional de Diagnóstico Precoce**

\_sub-título:

## **Relatório 2012**

\_edição:

**INSA, IP**

\_autores: **Comissão Executiva do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce**

**Laura Vilarinho, Paulo Pinho e Costa, Luísa Diogo**

\_local / data:

**Lisboa**

**Outubro 2013**





<b>1. Introdução</b> .....	<b>5</b>
<b>2. Desenvolvimento do Programa</b> .....	<b>7</b>
<b>3. Centros de Tratamento</b> .....	<b>19</b>
<b>4. Resultados</b> .....	<b>21</b>
<b>5. Conclusões</b> .....	<b>33</b>
<b>6. Nota final</b> .....	<b>37</b>
<b>7. Publicações científicas</b> .....	<b>39</b>
<b>8. Anexos</b> .....	<b>45</b>



# \_relatório \_2012



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



\_Relatório 2012 Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

## 1

### \_Introdução

O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce (PNDP) teve o seu início em 1979 com o rastreio da fenilcetonúria e dois anos mais tarde do hipotireoidismo congénito, tendo-se assumido desde cedo como um programa de saúde pública de sucesso e uma referência a nível internacional.

O desenvolvimento do Programa conduziu à implementação em 2004 do rastreio alargado a mais de 20 patologias. Esta implementação requereu a adoção de novas tecnologias (espectrometria de massa em tandem - MS/MS) e conduziu a uma maior complexidade e diferenciação de todo o processo, o que justificou a criação da Unidade de

Rastreio Neonatal (URN) do Departamento de Genética Humana, em 2009. A URN é responsável pela realização dos testes de rastreio neonatal, sendo formalmente o braço laboratorial do PNDP.

A URN ocupou inicialmente espaços à data disponíveis nas instalações do Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães (CGMJM), que no entanto rapidamente se revelaram exíguos e não adaptados às necessidades de desenvolvimento do PNDP. Estes factos, associados ao imperativo internacional de acreditação dos ensaios realizados no âmbito do rastreio neonatal levaram à necessidade de encontrar novas instalações para a URN.



A URN (laboratórios e secretariado) foi transferida em Março para novas instalações no Centro de Saúde Pública Gonçalves Ferreira (CSPGF), também no Porto. Estas novas instalações dotaram a URN de condições adequadas ao desenvolvimento técnico e científico do PNDP.

Um programa de rastreio neonatal de excelência deve incluir vertentes como educação, rastreio, confirmação e tratamento. É competência dos programas de rastreio neonatal assegurar a rápida e eficaz confirmação dos casos rastreados, de forma a permitir a mais rápida e eficaz intervenção terapêutica, sendo este um dos principais indicadores

da *performance* deste tipo de programas. No sentido de dotar o PNDP desta capacidade, foi incorporado na URN o Laboratório de Biologia Clínica do Departamento de Genética Humana, que passou igualmente a ocupar instalações no CSPGF. Este Laboratório dedica-se há mais de 30 anos ao diagnóstico e investigação em Doenças Hereditárias do Metabolismo, sendo a sua integração na URN geradora de sinergias e de ganhos em saúde.

Atualmente a URN, para além da realização dos testes de rastreio neonatal, é uma unidade de referência nacional no diagnóstico, monitorização e investigação em Doenças Raras.

Laura Vilarinho

Coordenadora da Comissão Executiva do PNDP

# 2

## \_Desenvolvimento do Programa



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



\_Relatório 2012 \_Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce foi reorganizado em 2010, nos termos do Despacho n.º 752/2010 (Anexo 1). São órgãos de coordenação do PNPD o seu Presidente, a Comissão Técnica Nacional, e a Comissão Executiva, cujos membros foram nomeados pelo Despacho do INSA n.º 4502/2012 (Anexo 2).

O Programa está sediado atualmente no Centro de Saúde Pública Doutor Gonçalves Ferreira, no

Porto, onde a Unidade de Rastreio Neonatal, parte integrante do Departamento de Genética Humana, dispõe de um laboratório de rastreio, de um laboratório de diagnóstico e de um setor de investigação, contando ainda com o apoio de um secretariado próprio.

A composição dos vários órgãos em 2012 foi a seguinte:



Presidente	José Pereira Miguel, MD, PhD
Comissão Técnica Nacional	Maria do Céu Machado, MD, PhD Henrique de Barros, MD, PhD Alberto Caldas Afonso, MD, PhD Eufémia Ribeiro, MD Rui Vaz Osório, MD João Videira Amaral, MD, PhD
Comissão Executiva	Laura Vilarinho, PhD Luísa Diogo, MD, PhD Paulo Pinho e Costa, MD, PhD
Unidade de Rastreio Neonatal (URN)	
Coordenação	Laura Vilarinho, PhD
Investigadores	Lígia Almeida, PhD
Técnicos Superiores de Saúde	Ana Marcão, PhD Aureliano Dias, MSc Carla Valongo, MSc Célia Nogueira, MSc Filipa Ferreira, PhD Hugo Rocha, MSc
Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica	Altina Lopes, MSc Carla Cristina Pereira, MSc Carmen Sousa, MSc Helena Fonseca, MSc Ivone Carvalho Lurdes Lopes Raquel Neiva, MSc Sónia Ramos
Assistentes Administrativos	Alexandre Silva Carla Magalhães Isabel Friães Laurinda Teixeira Maria Branca Faria
Assistentes Operacionais	Maria de Fátima Teixeira



- A mudança de instalações da URN em 19 de Março, do Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães para o Centro de Saúde Pública Gonçalves Ferreira, motivou a elaboração de novas fichas para a colheita de sangue com a morada atual (Anexo 3).
- Em Maio, procedeu-se à integração do laboratório de diagnóstico das doenças hereditárias do metabolismo na URN. O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce (PNDP) é um Programa Nacional de Saúde Pública, cuja estrutura, organização e objetivos tem como objetivo primário “assegurar o rastreio e diagnóstico neonatal, universal, que inclua o maior número possível de doenças...”. O Programa, consequentemente, desenvolve-se numa **abordagem bietápica**, composta por uma primeira fase de rastreio, e uma segunda de confirmação/esclarecimento do diagnóstico. Segundo as recomendações da Comissão de Especialistas em Rastreio Neonatal da União Europeia, a confirmação dos casos positivos de rastreio deve ser efetuada em 24 horas, ou o mais tardar no dia útil seguinte à comunicação do resultado do rastreio. Recomenda igualmente que sejam definidos ao nível do programa os critérios de diagnóstico, de acordo com a melhor evidência científica, o que aliás está contemplado no regulamento do PNDP. A junção destas duas valências (rastreio e diagnóstico) na mesma Unidade consubstancia enormes vantagens do ponto de vista científico e de articulação do PNDP. Será possível definir e disponibilizar as mais eficazes abordagens de diagnóstico aos recém-nascidos portugueses, assim como garantir uma perfeita interligação entre as duas etapas do processo, o que resulta em significativos ganhos em saúde.
- O Prof. Pereira Miguel esteve representado no Dia das Doenças Raras 2012, organizado pela Orphanet, conferência que se realizou em 29 de Fevereiro na Fundação Eng. António de Almeida no Porto.
- Em 5 de Maio, realizou-se uma reunião organizada pelo Clube do Glóbulo Vermelho e do Ferro e pelo ENERCA (European Network for Rare and Congenital Anaemias) no Hospital Fernando da Fonseca, na Amadora - “Hemoglobinopatias – compreender, prevenir e cuidar”. A convite da Prof.<sup>a</sup> Celeste Bento do Centro Hospitalar de Coimbra, a Doutora Laura Vilarinho participou na mesa redonda sobre diagnóstico neonatal. Nesta reunião foram discutidas as vantagens clínicas de um diagnóstico precoce desta patologia. Na sequência desta reunião a Prof.<sup>a</sup> Celeste Bento enviou ao PNDP uma proposta de rastreio neonatal da Drepanocitose a incluir futuramente no programa.
- Conforme já foi referido no Relatório do ano transato, O PNDP tem como projeto prioritário a introdução em Portugal do rastreio neonatal da Fibrose Quística, tendo colaborado com a Associação Nacional da Tuberculose e Doenças Respiratórias de Doenças Respiratórias (ANTDR) na submissão ao Alto Comissariado da Saúde, em Maio de 2011, de um projeto intitulado “Rastreio, Diagnóstico e Tratamento Precoce de Fibrose Quística”.



O Presidente do PNDP, Prof. Pereira Miguel, convocou a Comissão Técnica Nacional para uma reunião que se realizou em 12 de Novembro, cuja agenda contemplava a proposta de alargamento do painel das doenças sistematicamente rastreadas à Fibrose Quística e à Drepanocitose. Nesta reunião de trabalho, após ponderação dos elementos apresentados, foi consensual a recomendação para que se avançasse com o alargamento proposto do rastreio à Fibrose Quística. A Doutora Laura Vilarinho lembrou que as colheitas do PNDP se realizam com consentimento implícito, tendo sido preterido o rastreio por técnicas de genética molecular, no alargamento proposto, dadas as incertezas resultantes dos diferentes entendimentos, no âmbito europeu, da necessidade de consentimento expreso para a utilização dessas técnicas.

Em Dezembro de 2012, o projeto submetido ao Alto Comissariado (projeto M11-61) obteve despacho favorável do Diretor-Geral da Saúde, Dr Francisco George e foi aprovado com um subsídio de cerca de 147.000 euros. A Prof.<sup>a</sup> Celeste Barreto da ANTDR, Diretora do Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar Lisboa-Norte e responsável do Centro de Tratamento desta unidade hospitalar, será a gestora do projeto.

- Com base no “Protocolo IPAD/INSA – Cooperação INSA e INSP Angola” assinado em 2010, a Unidade de Rastreio Neonatal tem colaborado com o Instituto de Saúde Pública (INSP) de Angola. O Sr. Ministro da Saúde de Angola, Dr. José Van-Dúnem, instigou o Instituto Nacional de Saúde Pública de Angola a elaborar um

estudo piloto em 100.000 recém-nascidos, para o rastreio neonatal de Drepanocitose e do Hipotireoidismo Congénito, e ainda para o registo de anomalias congénitas na população Angolana. Foi aceite pela Diretora do INSP de Angola Dr.<sup>a</sup> Filomena Gomes da Silva, adotar o modelo do PNDP e adaptá-lo à realidade Angolana, atendendo a que este tem sido um Programa de sucesso quer pela sua simplicidade quer pela sua eficiência. Nesse sentido, a URN tem colaborado estreitamente com o INSP de Angola, de modo a transferir as competências científicas e tecnológicas do Programa Português para Angola. De 22 de Julho a 4 de Agosto, a Doutora Laura Vilarinho esteve em Luanda para dar formação ao pessoal de enfermagem que vai proceder às colheitas nos recém-nascidos, e para colaborar na implementação do laboratório de rastreio neonatal e na elaboração de material de divulgação, nomeadamente cartazes e folhetos informativos (Anexo 4).

- A Doutora Laura Vilarinho participou, a convite, no “Annual Newborn Screening Symposium” em Turku, Finlândia. Nesta reunião foram debatidos vários aspetos relacionados com a implementação e os desafios do rastreio da SCID (*severe combined immunodeficiency*), em fase de ensaio em vários países. Outros temas foram também abordados, nomeadamente o rastreio neonatal em países em desenvolvimento.
- O sangue excedentário do rastreio continua a ser disponibilizado para efeitos de diagnóstico, mediante requisição médica e declaração dos pais a autorizar a disponibilização desse sangue



para outros fins que não o do rastreio neonatal. Importa referir que só para pesquisa de Citomegalovirus foram cedidas a diversos hospitais, durante este ano, 111 amostras de sangue excedentário. O PNDP tem igualmente dado continuidade ao apoio ao Diagnóstico e Aconselhamento Genético.

A URN tem por objetivo a acreditação de ensaios no âmbito do rastreio neonatal, que será iniciada pela acreditação das determinações de TSH e de T4. Nesse sentido a Técnica de Diagnóstico e Terapêutica Cármen Sousa frequentou um curso na área da qualidade – “Curso de Gestão de Equipamento (Metrologia)” em 4 Outubro na APQ.

Neste ano, a URN fez parte de várias redes internacionais referidas na Figura 1.

Tipo de rede	Designação	Entidade promotora/organizadora	Ano de início
Investigação e desenvolvimento	MS/MS data project	Mayo Clinic, Minnesota, USA, – Region4 Genetics collaborative project	2007
Referência	European Union Network of Experts on Newborn Screening	EU – DG SANCO “Tender NBS – survey on neonatal screening practices in the European Union”	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	Comisión de Diagnóstico Perinatal	Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular	2010
Referência	Newborn Screening Quality Assurance Program – Control Quality	Center for Disease Control and Prevention – CDC	2003

**Figura 1** – Colaborações internacionais no âmbito da I&D e nos Programas de Controlo de Qualidade



## Painel das doenças rastreadas em 2012

O alargamento do PNDP, em 2004, a outras patologias para além da Fenilcetonúria e do Hipotiroidismo Congénito, deveu-se à aquisição de dois espectrómetros de massa em tandem adquiridos através do projeto europeu “Saúde XXI”. Estes

equipamentos permitem ensaios “multiplex”, e consequentemente o rastreio simultâneo de várias doenças, na mesma amostra de sangue. Atualmente são rastreadas sistematicamente no PNDP 25 doenças (24 Doenças hereditárias do metabolismo e o hipotiroidismo congénito).

### Lista das doenças rastreadas:

— Hipotiroidismo Congénito

— Doenças Hereditárias do Metabolismo

#### I. Aminoacidopatias

Fenilcetonúria/Hiperfenilalaninémias

Tirosinemia tipo I

Tirosinemia tipo II/III

Leucínose (MSUD)

Citrulinemia tipo I

Acidúria Arginino-succínica

Hiperargininemia

Homocistinúria clássica

Hipermetioninemia (def. MAT)

#### 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 hereditárias da beta-oxidação mitocondrial

Def. desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média (MCAD)

Def. desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia muito longa (VLCAD)

Def. desidrogenase de 3-hidroxi-acilCoA de cadeia longa (LCHAD)/TFP

Def. carnitina-palmitoil transferase I (CPT I)

Def. carnitina-palmitoil transferase II (CPT II)/CACT

Def. múltipla das desidrogenases dos ácidos gordos (Acidúria glutárica tipo II)

Def. primária em carnitina (CUD)

Def. desidrogenase de 3-hidroxi-acilCoA de cadeia curta (SCHAD)



## Atividade Científica e de Divulgação

Na sequência do programa científico e de divulgação do PNDP tiveram lugar durante este ano as seguintes atividades:

### Ações de Formação

A Unidade de Rastreio Neonatal (URN) efetuou duas ações de formação nos dias 13 de Março e 16 de Outubro, ambas intituladas “Um Dia com o Diagnóstico Precoce” (5ª e 6ª edição). Tiveram como destinatários, fundamentalmente, os profissionais de saúde envolvidos no PNDP (Anexo 5). Estas formações, numa perspetiva de melhoria contínua, tiveram como objetivo reforçar as competências técnicas e promover o envolvimento de todos os profissionais que colaboram com o PNDP. Intervieram nestas formações os seguintes especialistas: Dr. Vaz Osório, Doutora Laura Vilarinho, Drª. Manuela Almeida, Drª. Carla Carmona e Drª. Elisa Leão Teles.

### Palestras e Conferências

Foram efetuadas as seguintes comunicações a convite:

– Em 22 de Março, na 2nd Dietitians Workshop on PKU – Serono Symposia International Foundation, Roma, Itália, o Dr. Júlio Rocha (nutricionista do Centro de Genética Médica) apresentou as seguintes comunicações “Micronutrient markers in PKU” e “Assessing nutritional status”.

– Em 19 de Abril, no VIII Ciclo de Conferências “Doenças Raras: quando a diferença nos Une” no Museu de Penafiel, a Doutora Laura Vilarinho

(URN) efetuou uma conferência intitulada “Doenças Raras e o SNS”.

– Em 19 de Abril, no 26th Annual Meeting on the Dietary Management of Inherited Metabolic Disorders (DMIMD '12), Londres - UK, a Drª. Manuela Almeida apresentou os seguintes trabalhos: “Case Report: Glutaric Aciduria Type I” e no Workshop 6 (experienced level): “Managing patients with challenging treatment issues”.

– Em 23 de Abril, no XVI Seminário do Centro de Desenvolvimento Luís Borges em Coimbra, a Doutora Esmeralda Martins (responsável do Centro de Tratamento do Centro Hospitalar do Porto) efetuou a seguinte apresentação: “Rastreio Neonatal Alargado: Vantagens Para os Doentes e Famílias”.

– Em 27 de Setembro, no Departamento de Pediatria do H.S. Maria, em Lisboa, a Doutora Laura Vilarinho efetuou uma palestra intitulada “Que doenças devem ser integradas no rastreio neonatal?”

– Em 8 de Outubro, em Lisboa, no Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge – a Doutora Laura Vilarinho participou no seminário sobre “O papel da genética humana na Saúde Pública” com a apresentação “Rastreio neonatal metabólico do século XXI”.

– Em 17 Outubro no 9º Congresso da Sociedade Portuguesa de Ciências da Nutrição e Alimentação (SPCNA), a Drª. Manuela Almeida (nutricionista do CGM) apresentou o trabalho “Doenças Metabólicas: O papel da Nutrição”.



– Em 17 de Novembro, no 1º Curso de Nutrição Pediátrica do Hospital Cuf, no Porto, o Dr. Júlio Rocha (nutricionista do CGM) fez uma apresentação subordinada ao tema “Fenilcetonúria”.

– Em 24 de Novembro, no XIII Encontro Nacional da APOFEN, a Dr<sup>a</sup>. Manuela Almeida (nutricionista do CGM) efetuou a seguinte palestra: “Necessidade e Consequência da Adaptação das Dietas Caso a Caso”.

– Em Novembro, no XVIII Encontro Luso-Galego de Química da Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro - Vila Real, foi apresentado o trabalho: “Quantification of trace elements (iron and zinc) in meals for patients with Phenylketonuria”, da autoria de Filipa B. Pimentel, Rita C. Alves, M. T. Oliveira-Teles, Duarte Torres, Manuela F. Almeida, C. Delerue-Matos e M.B.P.P. Oliveira.

### Posters

– No 4th GMDI Educational Conference “Genetic Metabolic Nutrition: Challenging Issues and All That Jazz”, Nova Orleães, Louisiana, EUA, 19 a 21 de Abril, foi apresentado o trabalho: “Assessment of current nutrition educational methods used in long term dietary compliance of patients with Phenylketonuria (PKU): Results from two international surveys”. Helm JR, Rocha JC, Almeida MF, Link RM, Bernstein LE.

– No Annual Symposium of the SSIEM – Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM 2012), realizado em Birmingham, 3 - 7 Setembro, foram apresentados os seguintes trabalhos:

- “Fetal involvement in multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency”. E Martins, A Bandeira, O Brandão, H Rocha, L Vilarinho.

- “European Dietary Management of Urea Cycle Disorders”. Evans S, Adam S, Assoun M, Barteau J, Bigot S, Champion H, Dassy M, Daly A, Dawson S, Dixon M, Dokoupil K, Dubois S, Dunlop C, Eardley J, Evans S, Eyskens F, Faria A, Favre E, Ferguson C, Ferreira de Almeida M, Goncalves C, Heddrich-Ellerbrok M, Jankowski C, Janssen-Regelink R20, Jouault C, Laguerre C, Le Verge S, Link R, Lowry S, Luyten K, MacDonald A, Maritz C, Meyer U, Micciche A, Robert M, Robertson L, Rocha J, Rohde C, Saruggia I, Sjoqvist E, Stafford J, Terry A, Thom R, Vande Kerckhove K, van Teeffelen-Heithoff A, van Wegberg A, van Wyk K, Vestergaard H, Webster D, White FJ, Wildgoose J, Zweers H.

– No 26th Annual Meeting on the Dietary Management of Inherited Metabolic Disorders (DMIMD '12), 19 a 20 de Abril, Londres - UK, foi apresentado o trabalho: “Dietary Management of Non-Pyridoxine Responsive Homocystinuria”. Adams S, Carbasius Weber E, Champion H, Chan H, Daly A, Dixon M, Dokoupil K, Egli D, Ellerbrook M, Evans S, Eyskens F, Faria A, Ferguson C, Ferreira de Almeida M, Hallam P, Jacobs J, Jankowski C, Lachmann R, Lilje R, Link R, Lowry S, Luyten K, MacDonald A, Maritz C, Martins E, Meyer U, Müller E, Murphy E, Pyck N, Robertson L, Rocha J, Saruggia I, Staord J, Stoellen L, Terry A, Thom R, van den Hurk A, van Rijn G, Webster D, White F, Wildgoose J, Zweers H.



– Na 16ª Reunião Anual da Sociedade Portuguesa de Genética Humana, realizada no Porto de 22 a 24 de Novembro, foram apresentados os seguintes trabalhos:

- “Molecular characterization of Methylmalonyl CoA mutase deficiency in patients identified through newborn screening”. Marcão A, Nogueira C, Sousa C, Fonseca H, Lopes L, Rocha H and Vilarinho L.
- “3- Methylcrotonyl CoA Carboxylase deficiency or just a biochemical phenotype?” Fonseca H, Bueno M, Sousa C, Marcão A, Lopes L, Rocha H, Vilarinho L.
- “Programa Nacional de Diagnóstico Precoce em Portugal - Casuística de 2011”. Lopes L, Sousa C, Fonseca H, Carvalho I, Marcão A, Rocha H e Vilarinho L.

– No II Encontro de Doutorandos da FMUP, Porto, em 14 de Dezembro, foi apresentado o trabalho: “Dietary treatment in Phenylketonuria does not lead to increased risk of obesity or metabolic syndrome”. Rocha JC, van Spronsen FJ, Almeida MF, Soares G, Quelhas D, Ramos E, Guimarães JT, Borges N.

#### Trabalhos Publicados

Vilarinho L, Marques JS, Rocha H, Ramos A, Lopes L, Narayan SB, Bennett MJ. Diagnosis of a patient with a kinetic variant of medium and short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency by newborn screening. **Mol Genet Metab.** 2012 Jul;106(3):277-80.

Alves E, Henriques BJ, Rodrigues JV, Prudêncio P, Rocha H, Vilarinho L, Martinho RG, Gomes CM. Mutations at the flavin binding site of ETF:QO yield a MADD-like severe phenotype in *Drosophila*. **Biochim Biophys Acta** 2012 Aug;1822(8):1284-92.

Marquardt G, Manos SM, Peterson CK, Mayfield Gibson SK, Sevier DW, Lee SY, Park HD, Khneisser I, Browning P, Gulamali-Majid F, Watson MS, Eaton RB, Sahai I, Ruiz C, Torres R, Seeterlin MA, Stanley EL, Hietala A, McCann M, Campbell C, Hopkins PV, de Sain-Van der Velden MG, Elvers B, Morrissey MA, Sunny S, Knoll D, Webster D, Frazier DM, McClure JD, Sesser DE, Willis SA, Rocha H, Vilarinho L, John C, Lim J, Caldwell SG, Tomashitis K, Castiñeiras Ramos DE, Cocho de Juan JA, Rueda Fernández 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. **Genet Med.** 2012 Jul;14(7):648-55.

Martins E, Marcão A, Bandeira A, Fonseca H, Nogueira C, Vilarinho L. Methionine Adenosyltransferase I/III Deficiency in Portugal: High Frequency of a Dominantly Inherited Form in a Small Area of Douro High Lands. **JIMD Rep.** 2012;6:107-12.

Dokoupil K, Gokmen-Ozel H, Lammardo AM, Motzfeldt K, Robert M, Rocha JC, van Rijn M, Ahring K, Belanger-Quintana A and MacDonald A. Optimising growth in phenylketonuria: Current state of the clinical evidence base. **Clinical Nutrition.** 2012;31(1):16-21.



Rocha JC and Martins MJ. Oxidative stress in Phenylketonuria: future directions. **J Inherit Metab Dis.** 2012;35(3):381-98.

Rocha JC, van Spronsen FJ, Almeida MF, Soares G, Quelhas D, Ramos E, Guimarães JT, Borges N. Dietary treatment in phenylketonuria does not lead to increased risk of obesity or metabolic syndrome. **Mol Genet Metab.** 2012;107(4):659-63.

Gokmen Ozel H, Lammardo AM, Motzfeldt K, Robert M, Rocha JC, van Rijn M, Ahring K, Bélanger-Quintana A, MacDonald A, Dokoupil K. Use of sapropterin in the management of phenylketonuria: seven case reports. **Mol Genet Metab.** 2013 Feb;108(2):109-11.

### Prémios

Das parcerias estabelecidas com a Universidade Nova de Lisboa (Prof. Paulo Paixão) e o Centro Hospitalar da Cova da Beira (Dr<sup>a</sup>. Sofia Almeida) tem resultado alguns trabalhos de colaboração nomeadamente no estudo da infeção congénita por citomegalovírus. O trabalho **“À procura do citomegalovírus: uma causa emergente de hipocúisia neuro-sensorial infantil”**. José Araújo Martins; Isabel Correia; Luísa Monteiro; Pedro Brazão dos Santos; Paulo Paixão; Otilia Campos; **Laura Vilarinho**; Sandra Almeida; Teresa Marques, recebeu o prémio da melhor comunicação no 59º Congresso da Sociedade Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cervico-Facial e XIV Congresso Luso-Espanhol de ORL, que decorreu em Viseu entre 28 de Abril e 1 de Maio.

### Projeto em curso

**“Evaluation of population newborn screening practices for rare disorder in Member states of the European Union – Tender NBS”** - (contract number 2009 6206 of the Executive agency for Health and Consumers). O objetivo deste projeto é o levantamento das diferentes realidades nacionais com vista à harmonização dos Programas de Rastreio na Europa.

As conclusões deste projeto podem ser visualizadas através dos seguintes links:

[Executive Report to the European Commission on newborn screening in the European Union](http://ec.europa.eu/eahc/documents/news/Executive_Report_to_EC_20120108_FINAL.pdf)  
[http://ec.europa.eu/eahc/documents/news/Executive\\_Report\\_to\\_EC\\_20120108\\_FINAL.pdf](http://ec.europa.eu/eahc/documents/news/Executive_Report_to_EC_20120108_FINAL.pdf)

[Newborn screening in Europe Expert Opinion document](http://ec.europa.eu/eahc/documents/news/Expert_opinion_document_on_NBS_20120108_FINAL.pdf)  
[http://ec.europa.eu/eahc/documents/news/Expert\\_opinion\\_document\\_on\\_NBS\\_20120108\\_FINAL.pdf](http://ec.europa.eu/eahc/documents/news/Expert_opinion_document_on_NBS_20120108_FINAL.pdf)

[Report on the practices of newborn screening for rare disorders implemented in Member States of the European Union, Candidate, Potential Candidate and EFTA Countries](http://ec.europa.eu/eahc/documents/news/Report_NBS_Current_Practices_20120108_FINAL.pdf)  
[http://ec.europa.eu/eahc/documents/news/Report\\_NBS\\_Current\\_Practices\\_20120108\\_FINAL.pdf](http://ec.europa.eu/eahc/documents/news/Report_NBS_Current_Practices_20120108_FINAL.pdf)

[Short Executive Summary of the Report on the practices of newborn screening for rare disorders implemented in Member States of the European Union, Candidate, Potential Candidate and EFTA Countries](http://ec.europa.eu/eahc/documents/news/Summary_20120110.pdf)  
[http://ec.europa.eu/eahc/documents/news/Summary\\_20120110.pdf](http://ec.europa.eu/eahc/documents/news/Summary_20120110.pdf)



## Estágios

– De 30 de Janeiro a 24 de Fevereiro, a Dr<sup>a</sup>. Mayara Thays Beckhauser da Universidade do Sul de Santa Catarina-UNISUL, Brasil efetuou um estágio de aperfeiçoamento na Unidade de Rastreio Neonatal, onde contactou com toda a organização e metodologias implementadas no rastreio.

– De 24 de Fevereiro a 6 de Julho, a Dr<sup>a</sup>. Manuela Almeida orientou o estágio e trabalho de investigação intitulado “Avaliação do controlo metabólico de indivíduos com fenilcetonúria, após a comparticipação total dos produtos dietéticos utilizados no tratamento nutricional” de Madalena de Magalhães Cardoso Gomes de Araújo, aluna estagiária da Escola Superior de Biotecnologia da Universidade Católica do Porto, na Consulta de Nutrição do Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães.

– De 3 de Dezembro a 16 de Dezembro, a Dr<sup>a</sup>. Sara Isabel Almeida de Magalhães – médica do Internato de Genética Médica do Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães, efetuou um estágio curricular na Unidade de Rastreio Neonatal, integrado no seu processo formativo.

## Formação complementar

Os nutricionistas do Centro de Genética Médica, Drs. Julio Rocha e Manuela Almeida, frequentaram as seguintes ações de formação:

- 2nd Dietitians Workshop on PKU. Sero International Foundation. Roma, Itália, 22 de Março.
- Curso de Dieta Cetogénica, enquadramento clínico e execução da dieta, Coimbra, 30 de Outubro.

## Divulgação

A divulgação das actividades do PNDP foi efetuada através de vários meios:

– Página da ORPHANET – Portugal

– Publicação de artigos sobre o PNDP em jornais diários (Jornal de Notícias; Correio da Manhã; Diário de Notícias; entre outros)

– Entrevista no Jornal de Notícias, focando fundamentalmente a atividade da Unidade de Rastreio Neonatal.



# 3

## Centros de Tratamento



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



Relatório 2012 Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

Os Centros de Tratamento encontram-se publicados em Diário da República – Despacho 4326/2008 (Anexo 6):

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

Este ano, a reunião anual com os Centros de tratamento realizou-se no Centro de Saúde Pública Gonçalves Ferreira, no Porto, no dia 28 de Fevereiro.

Da parte da manhã foram discutidos os casos de hipotireoidismo congénito rastreados. Nesta reunião anual, para além da Comissão Executiva do PNDP, estiveram presentes os seguintes especialistas:

- C. H. S. João – Dr<sup>a</sup>. Carla Costa
- C.H. Vila Nova Gaia/Espinho – Dr<sup>a</sup>. Rosa Arménia
- C.H. Coimbra – Dr<sup>a</sup>. Alice Mirante
- C.H. Lisboa Norte – Hospital. St<sup>a</sup>. Maria – Dr<sup>a</sup>. Brígida Robalo



Da parte da tarde, a reunião focou os casos de Doenças Hereditárias do Metabolismo rastreados, que são sempre as que levantam mais questões. Nesta discussão dos doentes identificados durante o presente ano estiveram os seguintes especialistas dos Centros de Tratamento:

- C. H. S. João – Dr<sup>a</sup>. Elisa Leão, Dr. Esmeralda Rodrigues
- C. H. do Porto – Dr<sup>a</sup>. Manuela Almeida
- C.H. de Vila Nova Gaia/Espinho – Dr<sup>a</sup>. Maria Helena Santos
- C. H. de Coimbra – Doutora Luísa Diogo
- C.H. Lisboa Norte – Hosp. Sta. Maria – Dr<sup>a</sup>. Ana Gaspar
- C.H. Lisboa Central – Hosp. D. Estefânia – Dr<sup>a</sup>. Sílvia Sequeira

Após discussão dos casos rastreados e enviados para os Centros de Tratamento confirmou-se que todos os doentes estão em tratamento e vigilância nos diferentes Centros.

O algoritmo atualmente utilizado no rastreio do HC está representado na Figura 2. Este algoritmo tem-nos permitido identificar as formas moderadas de HC. O cutoff de 10mUI/L para o marcador TSH é o utilizado pela maioria dos países europeus.

Na Europa, o rastreio do HC é realizado utilizando a TSH como marcador primário, à exceção da Holanda que utiliza a T4 (tiroxina).

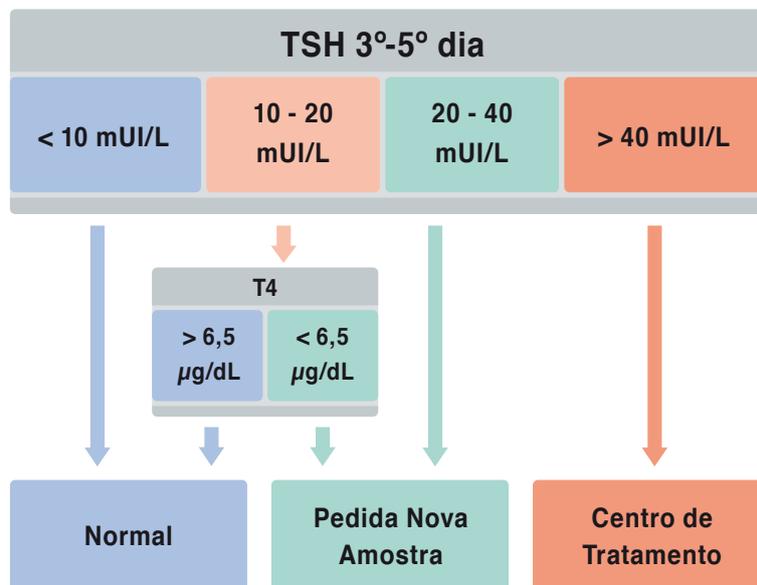


Figura 2 – Algoritmo utilizado no rastreio neonatal do Hipotiroidismo Congénito.

# 4

## \_Resultados



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



\_Relatório 2012 \_Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

Foram estudados na Unidade de Rastreio Neonatal 90.287 recém-nascidos, com a seguinte distribuição temporal e regional (Figura 3). Destes, 90.112 nasceram em Portugal e 175 no estrangeiro.

De referir que 58 destes bebés fizeram o rastreio já com mais de 3 meses de vida (54 de Portugal e 4 do estrangeiro).

Mantém-se a elevada cobertura nacional que tem caracterizado o Programa, cerca de 100%. Neste ano, nasceram em Portugal 89.841 bebés (dados

do Instituto Nacional de Estatística). O excesso no número de recém-nascidos estudados deve-se, tanto quanto se pode apurar, a duplicações de pedidos de difícil deteção.

Foram encontrados **37 casos de Hipotiroidismo Congénito (HC) e 42 de Doenças Hereditárias do Metabolismo (DHM)**. A distribuição por distrito e por Centro de Tratamento dos casos de HC está referida na Figura 4 e respetiva distribuição geográfica na Figura 5, e das DHM na Figura 6.



Distrito	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Total
Aveiro	357	369	398	377	450	354	398	443	390	460	409	363	4.768
Beja	104	110	93	70	94	85	102	82	104	116	105	88	1.153
Braga	549	524	509	510	605	531	521	612	582	608	566	503	6.620
Bragança	46	42	64	53	75	55	59	60	62	69	54	44	683
Castelo Branco	86	76	91	84	104	95	88	99	94	111	90	79	1.097
Coimbra	354	320	321	291	331	301	368	344	304	376	333	359	4.002
Évora	109	91	92	88	120	115	105	129	91	124	110	96	1.270
Faro	367	316	286	302	357	298	385	411	331	410	372	329	4.164
Guarda	76	64	63	65	78	66	67	80	73	68	61	75	836
Leiria	283	243	240	257	297	227	278	280	274	302	306	266	3.253
Lisboa	2.098	1.959	2.071	2.000	2.325	1.982	2.149	2.220	2.055	2.311	2.160	1.977	25.307
Portalegre	66	48	56	54	59	63	63	66	68	76	62	63	744
Porto	1.416	1.259	1.297	1.255	1.478	1.240	1.354	1.424	1.347	1.540	1.411	1.328	16.349
R. A. Açores	230	189	202	183	197	166	227	207	191	213	205	209	2.419
R. A. Madeira	172	155	198	166	185	155	155	190	141	171	173	169	2.030
Santarém	291	242	222	213	272	219	248	276	245	289	292	235	3.044
Setúbal	546	558	566	564	670	560	618	612	620	632	646	543	7.135
Viana do Castelo	109	135	153	138	162	138	138	170	145	142	130	119	1.679
Vila Real	93	98	94	75	103	72	97	101	109	105	97	76	1.120
Viseu	171	208	205	194	231	201	177	224	220	197	223	188	2.439
<b>Total Portugal</b>	<b>7.523</b>	<b>7.006</b>	<b>7.221</b>	<b>6.939</b>	<b>8.193</b>	<b>6.923</b>	<b>7.597</b>	<b>8.030</b>	<b>7.446</b>	<b>8.320</b>	<b>7.805</b>	<b>7.109</b>	<b>90.112</b>
Estrangeiro	7	7	8	13	17	21	7	12	24	18	19	22	175
<b>Total</b>	<b>7.530</b>	<b>7.013</b>	<b>7.229</b>	<b>6.952</b>	<b>8.210</b>	<b>6.944</b>	<b>7.604</b>	<b>8.042</b>	<b>7.470</b>	<b>8.338</b>	<b>7.824</b>	<b>7.131</b>	<b>90.287</b>

Figura 3 – Distribuição dos recém-nascidos estudados por distrito e por mês.



Caso/Sexo	Distrito/RA	Centro de Tratamento	TSH N: 0,1-10mU/L	T4 total N: 6,5-17,5µg/dL
1/F	Porto	CH S. João	16,2/71,5	6,5/2,9
2/M	Leiria	CH Coimbra	40,8	3,3
3/F	Setúbal	CH Lisboa Norte	260	6,8
4/M	Santarém	CH Coimbra	271	1,5
5/F	Setúbal	CH Lisboa Norte	482	1,3
6/F	Porto	CH Gaia/Espinho	18,4	8,8
7/F	Lisboa	CUF (Lisboa)	176	1,4
8/F	Lisboa	MAC	5,3 / 90,8	3,3/0,2
9/F	Viseu	CH Coimbra	41,3	7,1
10/F	Porto	CH S. João	199	1,8
11/F	Porto	CH S. João	56	7,0
12/M	Setúbal	CH Lisboa Norte	239	2,2
13/M	Açores	H Div Esp Santo	252	2,9
14/F	Lisboa	CH Lisboa Norte	244	6,3
15/F	Lisboa	CH Lisboa Norte	185	5,0
16/M	Porto	CH Gaia/Espinho	26/79	11/1,6
17/M	Leiria	CH Coimbra	80	3,9
18/F	Lisboa	CH Lisboa Norte	215	2,8
19/F	Porto	CH S. João	142	4,6
20/F	Aveiro	CH Gaia/Espinho	418	2,4
21/M	Porto	CH S. João	55	9,6
22/M	Lisboa	MAC	12,6/4,6	6,2/5,6
23/F	Leiria	MAC	11,6/161	3,2/0,9
24/F	Leiria	MAC	78,8	4,6
25/F	Santarém	CH Lisboa Norte	230	3,3
26/F	Setúbal	CH Lisboa Norte	281	3,8
27/M	Santarém	CH Coimbra	258	2,9
28/F	Leiria	CH Lisboa Norte	349	1,2
29/F	Porto	CH S. João	127	4,6
30/F	Leiria	CH Coimbra	28,4/53	4,3/0,6
31/F	Leiria	CH Coimbra	116	2,7
32/F	Coimbra	CH Coimbra	243	2,7
33/M	Faro	CH Lisboa Norte	206	3,8
34/M	Faro	H Particular Algarve	59	6,5
35/M	Viseu	Viseu/Coimbra	60	0,6
36/M	Aveiro	CH Coimbra	312	6,4
37/F	Setúbal	CH Lisboa Norte	230	2,4

Figura 4 – Casos de Hipotiroidismo Congénito.



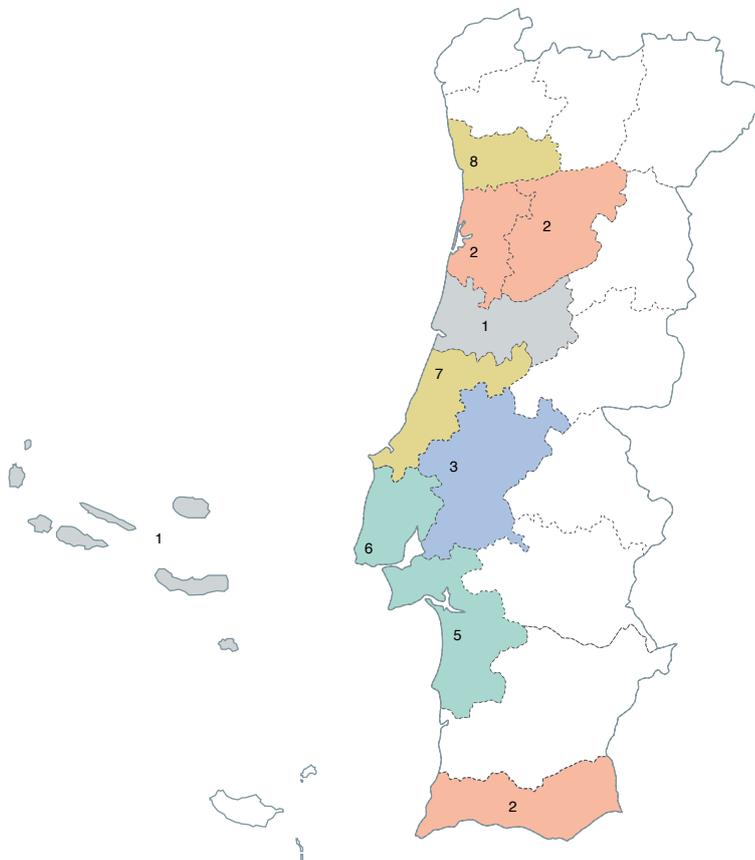
Em geral, os casos suspeitos são enviados para o Centro de Tratamento mais próximo da sua residência, embora seja dada aos pais a possibilidade de serem acompanhados num Centro da sua preferência, como aconteceu no caso 4. O RN reside em Santarém, mas os pais optaram, por razões familiares, por que o bebé fosse tratado no Centro Hospitalar de Coimbra.

No caso 28, quando o Centro de Tratamento contactou este RN, o recém-nascido já se encontrava internado por suspeita clínica: possuía sintomas de HC desde o nascimento: icterícia, macroglossia e não mamava.

Os casos em que estão referidos dois valores de rastreio referem-se a bebés prematuros que se-

gundo o nosso protocolo devem efetuar duas avaliações de TSH e T4: ao 3º dia de vida e após 15 dias, devido à falta de maturidade do eixo hipotálamo-hipófise-tiroide.

Dos 37 doentes identificados com HC, 24 (64,8%) são do sexo feminino e 13 (35,2%) do sexo masculino, valores de acordo com a literatura que refere uma maior prevalência desta doença no sexo feminino. É de salientar, que embora a distribuição dos casos esteja de um modo geral de acordo com a densidade populacional no nosso país, verificou-se um número mais elevado de casos no distrito de Leiria (Figura 5) que necessita de validação estatística.



**Figura 5** – Distribuição geográfica dos casos de Hipotiroidismo Congénito identificados.



Caso	Patologia	Distrito/RA	Centro de Tratamento	Dia Início do Tratamento
1	PKU	Braga	CH S. João	-
2	MAT	Lisboa	CH Lisboa Norte	-
3	CPT1	Lisboa	CH Lisboa Norte	13
4	MCAD	Portalegre	CH Lisboa Norte	10
5	MCAD	Beja	CH Lisboa Norte	10
6	MCC	Lisboa	HPP (Lisboa)	-
7	MCAD	Beja	CH Lisboa Norte	13
8	PHE	Lisboa	CUF (Lisboa)	-
9	MMA/B12	Coimbra	CH Coimbra	-
10	GAI	Lisboa	CH Lisboa Norte	10
11	PKU	Viseu	CH Coimbra	13
12	MCAD	Beja	CH Lisboa Norte	16
13	SCHAD	Porto	CH S. João	11
14	MCAD	Lisboa	CH Lisboa Norte	15
15	CIT	Évora	CH Lisboa Norte	9
16	AGI	Braga	CH S. João	15
17	PKU	V. Castelo	CH Porto	13
18	MCAD	Porto	CH Lisboa Norte	10
19	CUD	Açores	CH Lisboa Norte	8
20	AMM(mutase)	Lisboa	CH Lisboa Centro	6
21	MAT	Setúbal	CH Lisboa Norte	-
22	MCAD	Santarém	CH Lisboa Norte	13
23	CIT	Aveiro	CH Coimbra	7
24	CIT	Aveiro	CH Coimbra	7
25	MCC	Leiria	CH Coimbra	-
26	PKU	Madeira	HC Funchal	10
27	MAT	Faro	CH Lisboa Norte	-
28	PKU	Lisboa	CH Lisboa Norte	7
29	PKU	Faro	CH Lisboa Norte	9
30	AMM(B12)	Braga	CH Porto	-
31	CIT	Lisboa	CH Lisboa Norte	5
32	PKU	Setúbal	CH Lisboa Centro	12
33	ARG	Porto	CH S. João	8
34	MCC	Lisboa	CH Lisboa Norte	-
35	CUD	Lisboa	CH Lisboa Norte	11
36	AMM(B12)	V. Castelo	CH S. João	12
37	Homocistinúria	Faro	CH Lisboa Norte	9
38	MCAD	Leiria	CH Coimbra	12
39	AMM(B12)	Setúbal	CH Lisboa Norte	8
40	MCAD	Setúbal	CH Lisboa Norte	11
41	MCAD	Beja	CH Lisboa Norte	9
42	MCAD	Setúbal	CH Lisboa Norte	13

Figura 6 – Casos de Doenças Hereditárias do Metabolismo identificados.



Os casos em que o dia de início de tratamento não está referido são aqueles que só iniciaram tratamento após uma confirmação do diagnóstico em segunda colheita de sangue.

Os dois casos de hiperfenilalaninemia (fenilalanina >2,5mg/dL) encontram-se em avaliação efetuando controlos analíticos durante o primeiro ano de vida. Só iniciam uma dieta restrita em fenilalanina se o valor de fenilalanina ultrapassar os 6mg/dL.

Doença	Nº casos	Local de tratamento					
		Porto	Lisboa	Coimbra	Madeira	Açores	Outros
Hipotiroidismo Congénito	37	9	11	10	0	1	6
Doenças Hereditárias do Metabolismo	42	7	26	6	1	0	2
Hiperfenilalaninemia Moderada	2	Em controlo					
TOTAL	81	16	37	16	1	1	8

Figura 7 – Distribuição global dos casos por local de tratamento.

RN Estudados	Doença	Nº de casos	Prevalência
90.112	Hipotiroidismo Congénito (HC)	37	1 / 2.435
90.112	Doenças Hereditárias do Metabolismo (DHM)	44	1 / 2.048

Figura 8 – Prevalência anual do HC e das DHM.



A idade de início de tratamento está diretamente relacionada com a idade na altura da colheita da amostra de sangue, sendo por isso um indicador muito importante num Programa de rastreio neonatal.

A idade na altura da colheita cumpre na grande maioria dos casos o recomendado, notando-se mesmo uma discreta melhoria, com mais bebés

a realizarem a colheita logo no 3º dia e algum decréscimo nas colheitas para lá do 7º dia.

Na Figura 9 está representado a idade do RN na altura da colheita do teste. A maioria das colheitas são efetuadas entre o 4º e o 6º dia de vida. Esta colheita devia ser idealmente efetuada ao 3º dia de vida para que o diagnóstico fosse efetuado o mais precocemente possível.

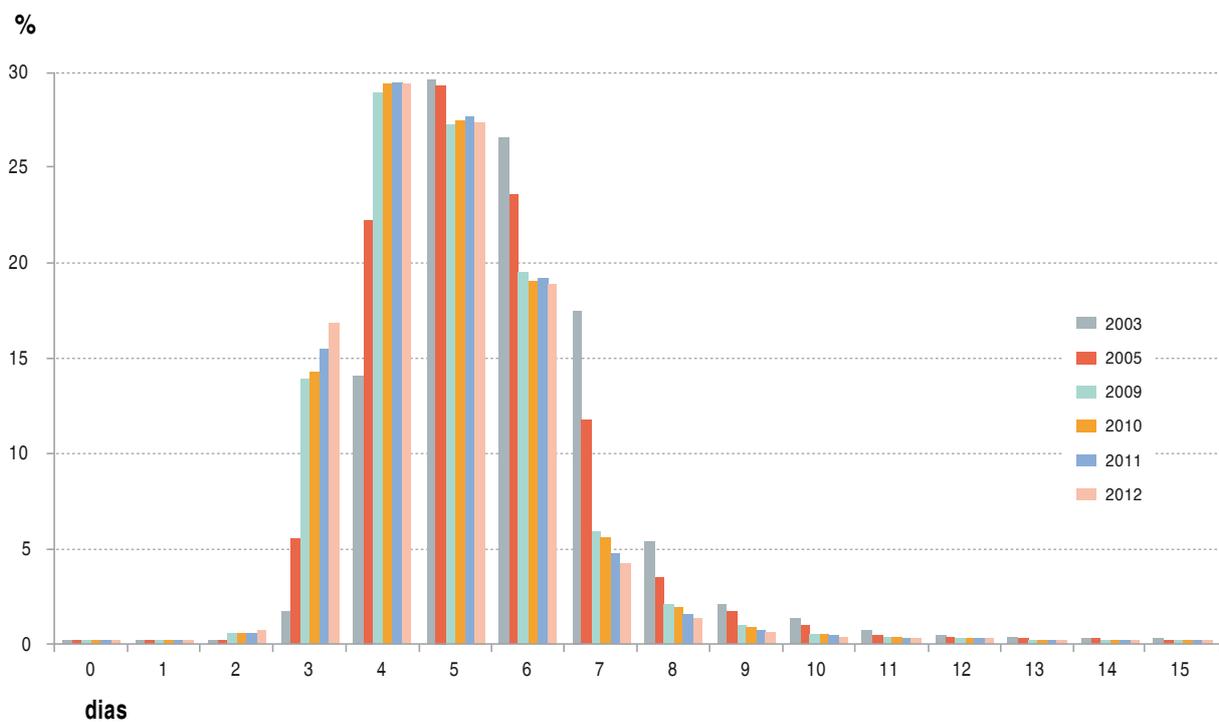


Figura 9 – Idade do RN na altura da colheita.



Em 2011, 22% das colheitas chegaram à URN um dia após a colheita enquanto em 2012 só 18,8% das colheitas cumpriram esse tempo.

Na Figura 10 está representado o número de dias decorridos em trânsito, entre a colheita e a entrada das fichas no secretariado da Unidade de Rastreio. É porventura o indicador que nos suscita mais preocupação, dada a insidiosa tendência verificada para o seu aumento progressivo.

Esta tendência teve início há algum tempo, decorrente do facto que um elevado número Unidades de Saúde Familiares (USF) deixaram de enviar as colheitas diretamente para a Unidade de Rastreio Neonatal, fazendo-o agora através dos ACES.

Este facto tem sido referido nos relatórios do PNPD anteriores, devido ao atraso no início de tratamento dos casos positivos que pode provocar, e também já foi comunicado às diferentes ARS do SNS.

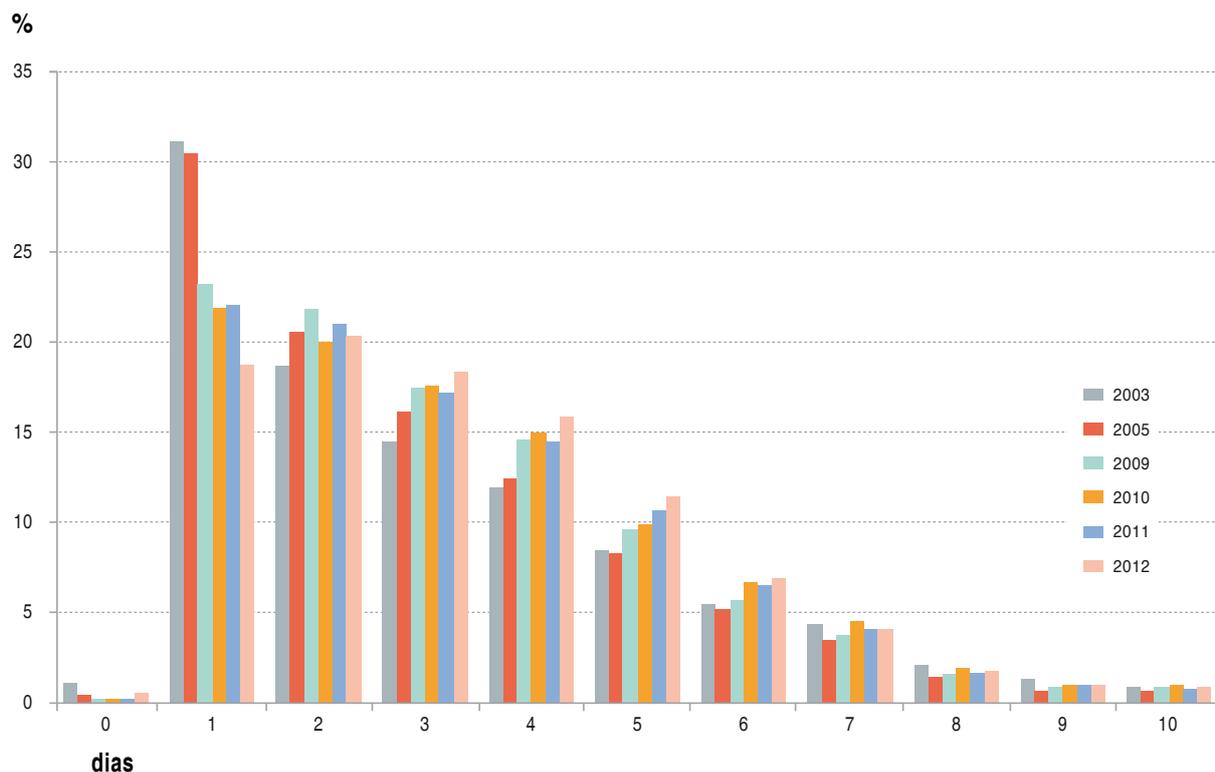


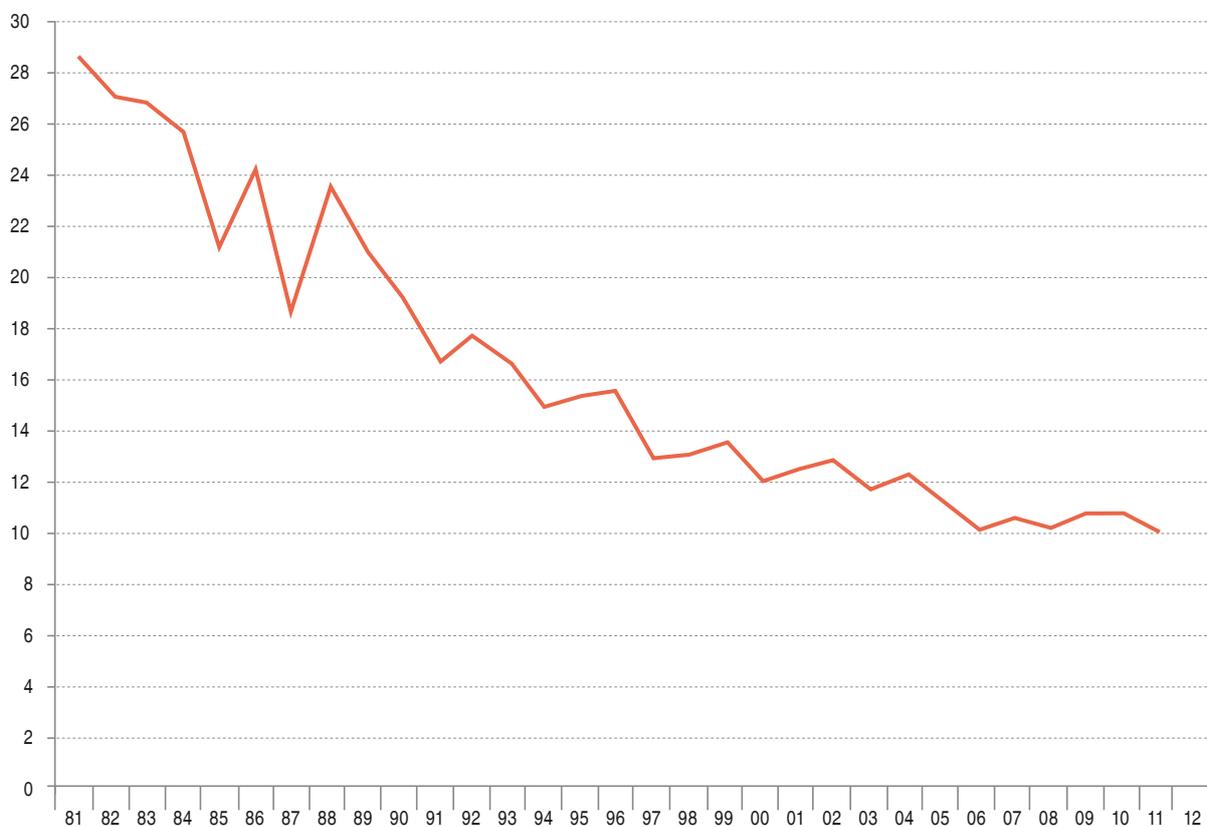
Figura 10 – Número de dias decorridos desde a colheita até à receção no secretariado da URN.



A Figura 11 representa a média da idade do RN na altura da comunicação de resultados positivos ao longo dos vários anos do PNDP. Em 2004, com o alargamento do rastreio a outras doenças hereditárias do metabolismo, a idade para a colheita de

sangue foi alterada do 4º ao 7º dia de vida para do 3º ao 6º dia. Desde 2006, este indicador tem-se mantido estável, muito próximo dos 10 dias, o que é um bom resultado.

**Dias**



**Ano**

Figura 11 – Média da idade do RN na altura da comunicação de resultados positivos [1981-2012].



A Figura 12 representa os valores de TSH encontrados nos casos de hipotiroidismo congénito e de hipotiroidismo transitório.

Em todos os casos de hipotiroidismo transitório o TSH não ultrapassou o valor de 30mU/L, correspondendo a maioria destes casos a bebés prematuros.

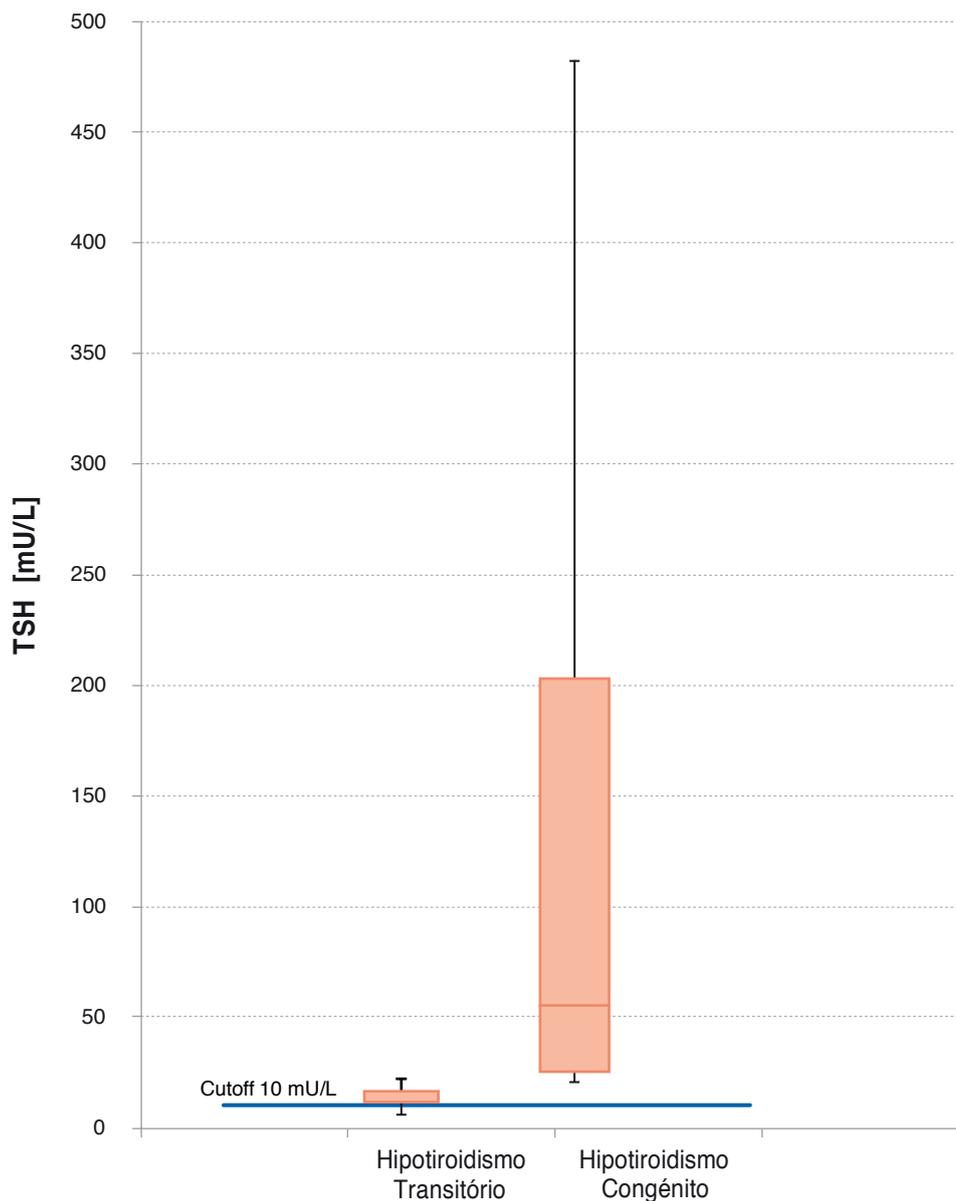


Figura 12 – Valores de TSH encontrados nos casos de hipotiroidismo congénito e de hipotiroidismo transitório.



Na Figura 13 estão referidas as segundas amostras solicitadas a 1.038 RN, o que equivale a uma percentagem de 0,01% de repetições, e o motivo que lhes deu origem.

Meses	Testes de rastreio	Repetições por					Amostras analisadas
		Amostra inadequada	Valor alterado		Prematuridade	Outras situações <sup>#</sup>	
			DHM	TSH			
Janeiro	7.523	13	33	19	46	2	7.636
Fevereiro	7.006	14	24	8	49	1	7.102
Março	7.221	22	17	10	51	3	7.324
Abril	6.939	24	20	7	36	0	7.026
Maiο	8.193	13	28	5	29	6	8.274
Junho	6.923	15	24	4	15	4	6.985
Julho	7.597	18	14	4	5	13	7.651
Agosto	8.030	17	11	5	14	4	8.081
Setembro	7.446	17	18	2	38	1	7.522
Outubro	8.320	15	22	11	72	4	8.444
Novembro	7.805	18	16	4	46	2	7.891
Dezembro	7.109	20	14	12	38	3	7.196
Totais	90.112	206	241	91	447	35	91.132

Figura 13 – Repetições da colheita e motivos para a sua realização.



# 5

## \_Conclusões



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



Relatório 2012 Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

O PNDP foi iniciado em 1979/1980 e no ano de 1984 já eram estudados mais de 100.000 RN por ano. Esta barreira foi durante muitos anos ultrapassada, até que em 2011 se verificou uma descida abaixo desse número, que se acentuou em 2012 (Figura 14).

Um dos indicadores mais importantes de um Programa de Rastreio Neonatal, que deve ser universal, é a taxa de cobertura, que deve próxima dos

100%. O PNDP aproximou-se muito rapidamente deste ideal, o que representa um resultado muito satisfatório (Figura 15).

É notória nesta figura a diminuição do número de casos rastreados nos últimos anos devido à baixa acentuada da natalidade no nosso país, que tem reflexos em alguns dos indicadores do PNDP ao longo dos últimos quatro anos (Figura 16).

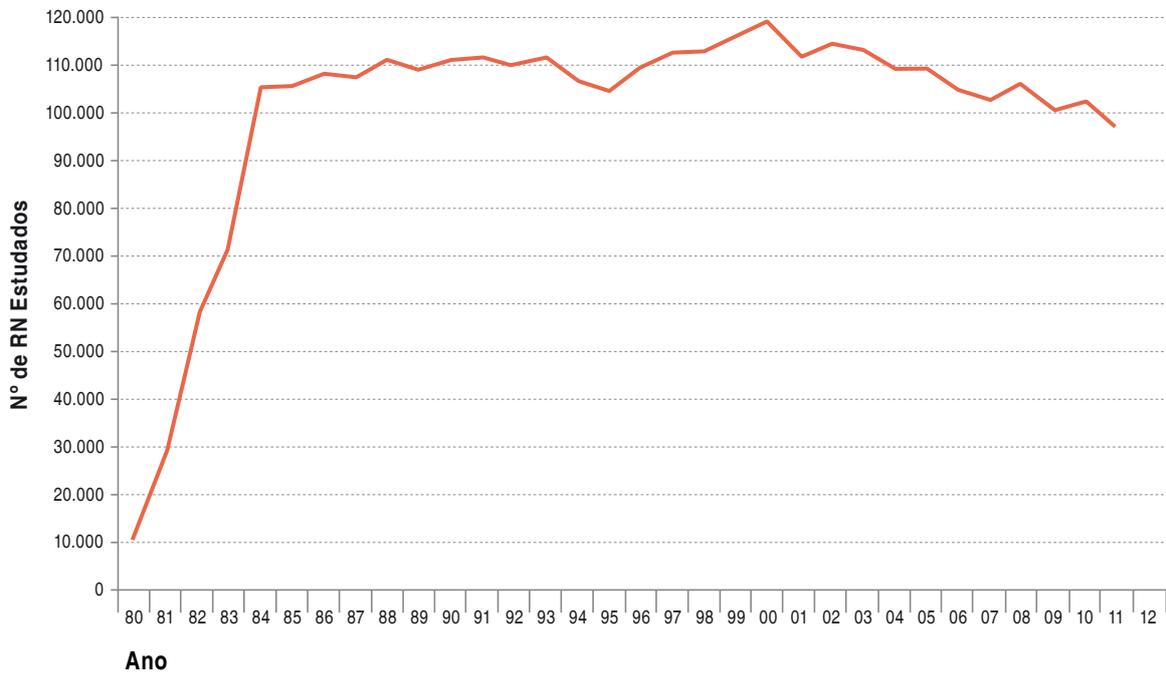


Figura 13 – Representação do número de RN estudados desde o início do PNDP.

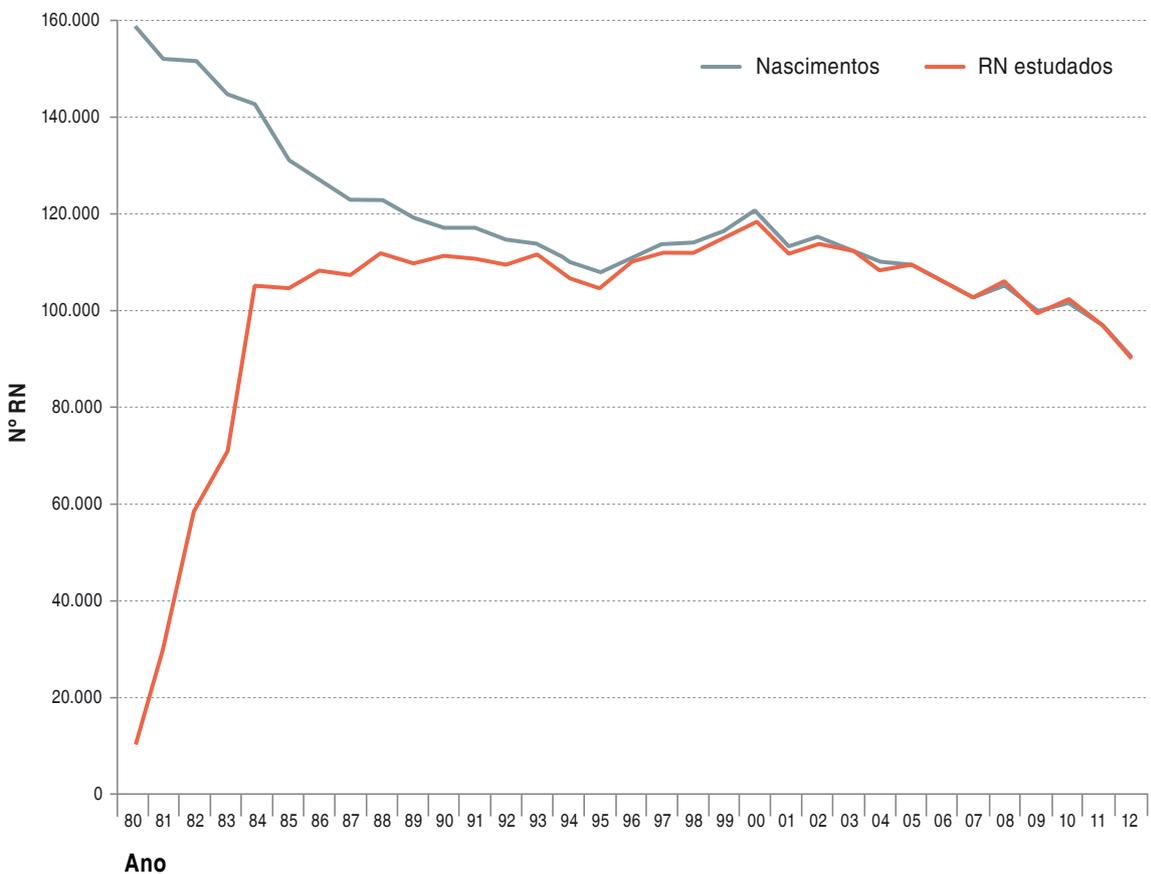


Figura 15 – Número de nascimentos e de RN rastreados.



Descrição	2009	2010	2011	2012
Recém-nascidos rastreados	99.809	101.773	<b>97.116</b>	<b>90.112</b>
Casos detetados	93	80	<b>75</b>	<b>79</b>
Amostras analisadas	103.156	105.753	102.419	91.489
% de fichas recebidas no dia seguinte à colheita	23%	22%	<b>20%</b>	<b>19%</b>

Figura 16 – Evolução de alguns indicadores do PNDP.

A campanha em curso para que os Centros de Saúde /USF facilitem o acesso dos pais à internet a fim de tomarem conhecimento dos resultados do “teste do pezinho” continua em curso, e tem dado frutos.

Este ano atingimos as 47.440 visualizações para um total de 90.112 RN estudados, o que significa que cerca de 53% dos pais já recorrem a este canal de informação (Figura 17).

#### % Consultas

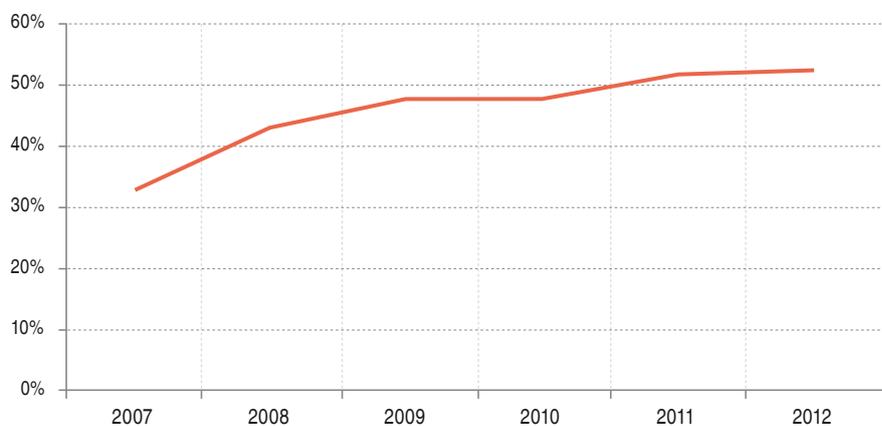


Figura 17 – % de consultas de resultados na internet em relação ao número total de RN.



Os Programas de rastreio neonatal são sistemas dinâmicos que devem ser continuamente avaliados e atualizados. Nesta conformidade, há duas doenças, a fibrose quística e a anemia falciforme (drepanocitose) cuja integração no Programa Nacional de Diagnóstico Precoce foi avaliada e considerada pela Comissão Técnica Nacional, atendendo à realidade atual em termos demográficos e de tratamento efetivo, sendo consensual o interesse desta iniciativa. Serão assim integradas no projeto de desenvolvimento futuro do rastreio neonatal em Portugal. Em 2013 será iniciado um estudo piloto

para a fibrose quística em 80.000 RN, já financiado pela Direção-Geral da Saúde.

Desde o início do programa, rastrearam-se 1.664 casos positivos. Na Figura 18 está referido o número de casos de PKU e de HC separadamente, atendendo a que o número de RN rastreados para cada uma destas patologias é significativamente diferente, devido ao seu início em anos anteriores: 1979 para a PKU e 1981 para o HC, e 2004 para as restantes patologias.

Doenças rastreadas	RN estudados	Casos positivos	Incidência
Fenilcetonúria - PKU 1979 - 2012	3.292.100	318	1 : 10.353
Hipotiroidismo Congénito - HC 1981 - 2012	3.259.858	1.090	1 : 2.991

Figura 18 – Incidência do HC e da PKU desde o início do rastreio.

Na Figura 19 estão contabilizados os casos de Doenças Hereditárias do Metabolismo rastreados e confirmados de Outubro de 2004 até finais de 2012. A incidência da PKU referida nesta figura é ligeiramente diferente da supracitada, em parte, possivelmente, devido a que com a utilização da espectrometria de massa em tandem (ms/ms) é

possível separar os casos de hiperfenilalaninémias persistentes, dos de PKU. Nos últimos anos, as hiperfenilalaninémias identificadas ao rastreio (fenilalanina > 150µM ou 2,5mg/dL e Fenilalanina /Tirosina > 1,5) são controladas durante o primeiro ano de vida, tendo em atenção a alimentação diversificada do lactente.



Patologias	Positivos	Incidência
<b>Aminoacidopatias</b>	<b>118</b>	<b>1: 6 253</b>
Fenilcetonúria (PKU)	59	1: 12 507
Hiperfenilalaninemia/DHPR	20	1: 36 895
Leucinoze (MSUD)	4	1: 184 474
Tirosinemia tipo I (Tyr I)	6	1: 122 983
Tirosinemia tipo II/III (Tyr II/III)	1	1: 737 895
Homocistinúria clássica (Hcy)	2	1: 368 948
Deficiência em metionina adenosiltransferase II/III (MAT II/III)	26	1: 28 381
<b>Doenças do ciclo da ureia</b>	<b>15</b>	<b>1: 49 193</b>
Citrulinemia tipo I (Cit I)	8	1: 92 237
Acidúria argininosuccinica (AAS)	2	1: 368 948
Argininemia (Arg)	5	1: 147 579
<b>Acidúrias orgânicas</b>	<b>61</b>	<b>1: 12 097</b>
3-Metilcrotonilglicinúria (3-MCC)	23	1: 32 082
Acidúria Isovalérica (IVA)	3	1: 245 965
Deficiência em holocarboxilase sintetase (Def. HCS)	2	1: 368 948
Acidúria propiónica (PA)	3	1: 245 965
Acidúria metilmalónica tipo mut- (MMA mut-)	3	1: 245 965
Acidúria glutárica tipo I (GAI)	11	1: 67 081
Acidúria metilmalónica tipo Cbl C/D (Cbl C/D)	9	1: 81 988
Acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica (3-HMG)	6	1: 122 983
Acidúria malónica (MA)	1	1: 737 895
<b>Défices da <math>\beta</math>-oxidação mitocondrial dos ácidos gordos</b>	<b>121</b>	<b>1: 6 098</b>
Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Média (MCAD)	88	1: 8 385
Deficiência da Desidrogenase de 3-Hidroxi-Acil-CoA de Cadeia Longa (LCHAD)	7	1: 105 414
Deficiência Múltipla das Acil-CoA Desidrogenases dos Ácidos Gordos (MADD)	3	1: 245 965
Deficiência primária em carnitina (CUD)	8	1: 97 237
Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Muito Longa (VLCAD)	8	1: 97 237
Deficiência da Carnitina-Palmitoil Transferase I (CPT I)	2	1: 368 948
Deficiência da Carnitina-Palmitoil Transferase I (CPT II)	3	1: 245 965
Deficiência da Desidrogenase de 3- Hidroxi-Acil-CoA de Cadeia Curta (SCHAD)	2	1: 368 948
<b>Total</b>	<b>315</b>	<b>1: 2 343</b>

Figura 19 – Incidência das DHM rastreadas no painel do PNDP desde 2004.



Ao analisar a Figura 19 constatamos que a doença mais frequentemente rastreada é a deficiência em MCAD (doença da  $\beta$ -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos), seguida da fenilcetonúria (aminoacidopatia), o que está de acordo com

os dados epidemiológicos disponíveis noutros países. Embora as 24 Doenças Hereditárias do Metabolismo sejam doenças raras, no seu conjunto têm uma incidência de 1:2.343 RN.

**Conclusão: Desde o início do PNDP foram rastreados 3.292.100 RN e identificados 1090 casos de HC, 318 casos de PKU e 256 casos de outras Doenças Hereditárias do Metabolismo, perfazendo um total de 1664 casos positivos.**

# 6

## \_Nota final



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



\_Relatório 2012 \_Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce Português é, sob muitos aspetos, um dos mais bem-sucedidos programas de rastreio neonatal em todo o mundo, comparando-se favoravelmente com os seus congéneres Europeus. É uma arma importante na promoção da saúde pública, particularmente direcionada para o combate às doenças raras, que tem vindo a tomar um relevo merecido no plano nacional e internacional.

O PNDP atingiu em 2004 um patamar de maturidade técnica e de coesão da organização interna que lhe permitiram ultrapassar as vicissitudes inerentes às transformações institucionais já referidas, sem comprometer o patamar de qualidade que os números apresentados neste relatório comprovam.

Pelo contrário, foi reconhecida a oportunidade que toda a transformação encerra, e encontra-se agora em melhores condições do que em qualquer outro momento da sua breve história para aprofundar e alargar o seu papel no desenvolvimento da medicina preventiva em Portugal. Nesse sentido, e em resposta a solicitações da comunidade médica e de associações de doentes, estão a dar-se os primeiros passos para o alargamento do programa à fibrose quística, e encontra-se já em estudo o rastreio da drepanocitose.

Não podemos concluir sem deixar um enorme agradecimento ao Dr. Rui Vaz Osório, um dos indiscutíveis progenitores do PNDP que, já muito depois da sua aposentação, se retirou da Comissão Executiva



para a Comissão Técnica Nacional, onde esperamos poder continuar a contar com o seu precioso contributo por muitos e bons anos. Queremos ainda agradecer a todos, colaboradores, outros técnicos de saúde, simples amigos, e particular-

mente aos decisores que, no INSA e noutras instituições, algumas das quais já referidas, compreendem a importância da nossa missão, e que pelas suas ações nos permitem encarar com otimismo o futuro do rastreio neonatal em Portugal.

A Comissão Executiva do PNDP

Laura Vilarinho

Luísa Diogo

Paulo Pinho e Costa

7

# \_Publicações científicas



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

INSA



\_Relatório 2012 \_Programa Nacional de Diagnóstico Precoce





Magalhães J. e Osório R. "O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce"

J. Med. 1984, 2080, 322-325

Magalhães J, Osório R, Alves J e Soares P. "Le Dépistage de la Phenylcétonurie et de Hypothyroïdie Congénitale au Portugal"

La Dépeche 1986, N/S, 40-47

Osório R. e Alves J. "Rastreio e Tratamento da Fenilcetonúria em Portugal"

Rev. Port. Pediat. 1987, 18, 33-44

Osório R. e Soares P. "Rastreio e Tratamento do Hipotiroidismo Congénito em Portugal"

Arq. Med. 1987, 3, 243-248

Cabral A, Portela R, Tasso T, Eusébio F, Guilherme A, Lapa L, Almeida I, Silveira C, Levy M. "Fenilcetonúria – Desenvolvimento Físico e Mental de Crianças Fenilceto-núricas Tratadas Precocemente"

Acta Méd. Port. 1989, 1,1-5

Osório R e Vilarinho L. "Dépistage Expérimentale de l'Hyperplasie Congénitale des Surrénales"

La Dépeche 1989, 14, 15-20

Osório R e Vilarinho L. "Assessment of a Trial Screening Program for Congenital Adrenal Hyperplasia in Portugal based on an Antibody Coated Tube (RIA) for 17- OH - Progesterone"

Clin. Chem. 1989, 35, 2338-9

Osório R. "Programa Nacional de Diagnóstico Precoce - Organização Actual e Perspectivas Futuras"

Rev. Sec. Nac. Reabil. 1989, 6, 14-15

Carla C, Soares P e Osório R. "Estudo do Desenvolvimento Psicomotor e Cognitivo de Crianças com Hipotiroidismo Congénito Tratado Precocemente"

Arq. Med. 1990, 3, 255-258

Caillaud C, Lyonnet S, Melle D, Rey F, Berthelon M, Vilarinho L, Osório R, Rey J, Munnich A. "Molecular Heterogeneity of Mutant Haplotype 2 Alleles in Phenylketonuria"

Am. Hum. Genet, 1990, A, 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, 9351-54

Osório R, Vilarinho L, Soares P. "Rastreio Nacional da Fenilcetonúria, Hipotiroidismo Congénito e Hiperplasia Congénita das Suprarenais"

Acta Med. Port. 1992, 5, 131-134

Caillaud C, Vilarinho L, Rey F, Berthelon M, Santos R, Lyonnet L, Briard M, Osório R, Rey J, Munnich A. "Linkage Disequilibrium Between Phenylketonuria and RFLP Haplotype at the Phenylalanine Hydroxylase Locus in Portugal"

Hum. Genet. 1992, 89, 68-72

Osório R. "Fibrose Quística do Pâncreas – Projecto de Rastreio em Portugal"

Bol. H. St.º António, 1992, 4 ( 2 ), 43-45

Almeida M, Marques J, Carmona C. "Crescimento e Desenvolvimento em Crianças Fenilcetonúricas"

Arq. Med.1992, 6 (Sup1 ), 75

Marques J, Almeida M, Carmona C. "PKU in Portugal: Evaluation of Therapeutic Results"

Intern. Paed. 1993, 8 ( 1 ), 138-139

Osório R, Vilarinho L, Carmona C, Almeida M. "Phenylketonuria in Portugal: Multidisciplinary Approach"

Devel. Brain Disf. 1993, 6, 78-82

Osório R, Vilarinho L. "Neonatal Screening for PKU and CH in Portugal: 1.000.000 Newborns studied"

Bull. ESPKU, 1993, (6th ed.), 6-7

Cabral A, Portela R, Tasso T, Eusébio F, Fernando C, Almeida I, Silveira C. "Tratamento de Crianças Fenilcetonúricas, 27 anos de Experiência do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria"

Rev. Port. Pediat. 1993, 24, 55-59

Osório R. "Neonatal Screening and Early Nursery Discharge"

Screening, 1994, 3, 169-170

Vilarinho L, Marques J, Osório R. "Fenilcetonúria em Portugal"

Arq. Med. 1994, 86, 401-404

Leandro P, Rivera I, Ribeiro V, Tavares de Almeida I, Lechner M C. "Analysis of Phenylketonuria in South and Central Portugal – Prevalence of V388M Mutation"

Human Mutation 1995, 6, 192-194

Martins E, Lima M R, Cardoso M L, Almeida M, Carmona C, Vilarinho L. "Stickler Syndrome in a PKU Patient"

J. Inher. Metab. Dis., 1996, 19, pg. 92



- J.Rivera I, Leandro P, Lichter-Konecki U, Tavares de Almeida I, Lechner M C.* "Relative frequency of IVS 10nt546 mutation in a Portuguese phenylketonuric population" *Hum. Mutation*, 1997, 9, 272-273
- Cabral A, Gomes L B, Rivera I, Tasso T, Eusébio F.* "Adolescentes e adultos fenilcetonúricos: alterações da substância branca cerebral, níveis de fenilalanina e análise mutacional" *Acta Pediatr. Port.*, 1997;28(6): 521-528
- Rivera I, Leandro P, Konecki V, Tavares de Almeida I, Lechner M C.* "Population genetics of hyperphenylalaninemia resulting from phenylalanine hydroxylase deficiency in Portugal" *J. Med. Genet.*, 1998, 30, 301-304
- Vaz Osório R, Vilarinho L, Pires Soares J, Almeida M, Carmona C, Martins E.* "Programa Nacional de Diagnóstico Precoce – 20 anos de Rastreio Neonatal" *Arq. Med.* 1999, 13 (3), 163-168
- Rivera I, Cabral A, Almeida M, Leandro P, Carmona C, Eusébio F, Tasso T, Vilarinho L, Martins E, Lechner M, Tavares de Almeida J, Konecki D e Lichter- Konecki U.* "The correlation of genotype and phenotype in Portuguese hyperphenylalaninemic patients" *Mol. Gen. Metab.* 2000, 69, 195-203
- Aguinaldo C* "Fenilcetonúria: a importância de uma dieta" Capítulo do livro "Crianças" Editora ACSM, 2001, 237-257
- Vaz Osório R* "Vinte anos de Diagnóstico Precoce" *Cadernos D.G.S.*, 2002, 1, 3-5
- Manuela Almeida* "Tratamento Dietético da Fenilcetonúria" *Nutricias*, 2003, 3, 30-31
- Aguinaldo Cabral, Teresa Tasso, Filomena Eusébio, Ana Gaspar* "Novo Tratamento da Fenilcetonúria em Adolescentes e Adultos" *Acta Pediatr. Port.* 2003, 4/34, 271-276
- M Pinheiro, J Oliveira, M Santos, H Rocha, M L Cardoso, L Vilarinho* "Neoscreen: a software application for MS/MS newborn screening analysis" *Biological and Medical Data Analysis* 2004: 450-57
- L Vilarinho, H Rocha, A Marcão, C Sousa, H Fonseca, M Bogas, R Vaz Osório* "Diagnóstico Precoce: Resultados Preliminares do Rastreio Metabólico Alargado" *Acta Ped. Port.* 2006;37(5);186-191
- L.Vilarinho, A.Queirós, P.Leandro, I.Tavares de Almeida, I.Rivera* "Fenilcetonúria Revisitada" *Arq. Med.* 2006;20(5-6):161-72 (\*)
- J.Rocha, L.Vilarinho, A.Cabral, R.Vaz Osório, M. Almeida* "Consenso para o tratamento nutricional de Fenilcetonúria" *Acta. Pediatr. Port.* 2007;38(1):44-54
- J.Rocha, E.Martins, A.Cabral, M.Almeida* "Consenso para o tratamento nutricional da leucínose"
- J.Rocha, A.Cabral, M.Almeida* "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?", da Dr<sup>a</sup>. Manuela Almeida
- Rocha J* "How to measure subclinical protein deficiency in phenylketonuric patients?" *ESPKU News* 2008, 21(1);6-7
- Garcia P, Martins E, Diogo L, Rocha H, Marcão A, Gaspar E, Almeida M, Vaz C, Soares I, Barbot C, Vilarinho L* "Outcome of three cases of untreated maternal glutaric aciduria type I" *Eur. J. Pediatr.* 2008, 167:569-73
- Nogueira C, Aiello C, Cerone R, Martins E, Caruso U, Moroni I, Rizzo C, Diogo L, Leão E, Kok F, Deodato F, Schiaffino MC, Boenzi S, Danhaive O, Barbot C, Sequeira S, Locatteli M, Santorelli FM, Uziel G, Vilarinho L, Dionisi-Vici C* "Spectrum of MMACHC mutations on italian and portuguese patients with combined methylmalonic aciduria and homocystinuria, cb1C 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, Propiônica e Metilmalónica**”

Acta Ped, Port. 2008, 39(1):30-40

Almeida M “**O tratamento das doenças metabólicas requer um trabalho multidisciplinar**”

Nutri News 2008, 7:1

Quental S, Gusmão A, Rodriguez-Pombo P, Ugarte M, Vilarinho L, Amorim A, Prata MJ “**Revisiting MSUD in Portuguese Gypsies: evidence for a founder mutation and for a mutational hotspot within the BCKDHA gene**”

Ann. Hum. Genet. 2009, May; 73

Paixão P, Almeida S, Gouveia P, Vilarinho L, Vaz Osório R “**Prevalence of human cytomegalovirus congenital infection in Portuguese newborns**”

Euro Surveill. 2009;14(9):13-5

Rocha J, Martel F “**Large neutral amino acids supplementation in phenylketonuric patients**”

J. Inher. Met. Dis. 2009, 32, 472-80

Rocha J, Sequeira S, Cabral A, Almeida M “**Consenso para o tratamento nutricional das doenças do ciclo da ureia**”

Acta Ped. Port., 2009, 40(2), 83-92

Almeida M, Nogueira M, Rocha J “**Intolerância hereditária à frutose – Informação para Pais e Professores**”

ISBN, 2009:978-972-8643-39-3

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  $\beta$ -oxidação Mitochondrial dos Ácidos Gordos**”

Nascer e Crescer 2009, 18(4), 246-51

Moreira A, Neves J, Vilarinho L, Vaz Osório R, Oliveira P, Costeira MJ “**Hipotiroidemia 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 April 22, IF-2.897

Rocha J, Almeida M, Carmona C, Cardoso ML, Borges N, Soares I, Salcedo G, Reis Lima M, Azevedo I, van Spronsen F “**The Use of Prealbumin Concentration as a Biomarker of Nutritional Status in Treated Phenylketonuric Patients**”

Ann Nutr Metab 2010;56:207–211

Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcão A, Fonseca H, Bogas M, Osório RV. “**Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry.**”

J Inherit Metab Dis. 2010 Feb 23. [Epub ahead of print]

McHugh DM, Rocha H, Vilarinho L, Zakowicz W, e al. “**Clinical validation of cut-off target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: A worldwide collaborative Project**”

Genet. in Med. 2011,13(3),230-54

Martins E, Cardoso ML, Rodrigues E, Barbot C, Ramos A, Bennett M, Leão Teles E, Vilarinho L “**Short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: the clinical relevance of an early diagnosis and report of four new cases**”

J. Inherit. Metab. Dis. 2011,34(3),835-42

Martins E, Vilarinho L, Esteves S, Lopes Marques M, Amorim A, Azevedo L “**Consequences of primer binding-sites polymorphisms on genotyping practice**”

Open J. Genet. 2011,1,15-17

Vilarinho L, Esteves S, Ramos E, Amorim A, Azevedo L “**PAH mutational spectrum: still expanding**”

Open J. Genet. 2011,1, 9-12

Cozar M, Urreiziti R, Vilarinho L, Grosso C, Kremer R, Asteggiano G, Dalmau J, Garcia M, Vilaseca M, Grinberg D, Balcells S “**Identification and functional analyses of CBS alleles in Spanish and Argentinian homocystinuric patients**”

Hum. Mutat. 2011,32(7),835-42

Martins E, Santos Silva E, Vilarinho S, Saudubray J, Vilarinho L “**Neonatal cholestasis: an uncommon presentation of hyperargininemia**”

J. Inherit. Metab. Dis. 2011,Jan,13; PMID 21229317

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. 2011,10,75(1),221-8

Nogueira C, Coutinho M, Pereira C, Tessa A, Santorelli FM, Vilarinho L “**Molecular Investigation of Pediatric Portuguese Patients with Sensorineural Hearing loss**”

Genet Res Int, 2011;doi:10.401



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?**

Clinics and Practice 2011; 1: e25 doi:10.4081/cp.

Rocha J, Martins M **“Oxidative stress in Phenylketonuria: future directions”**

J. Inherit. Metab. Dis. 2011, doi:10.1007/s10545-011-9417-2.

MacDonald A, Rocha J, van Rijn M, Feillet F. **“Nutrition in phenylketonuria”**

Mol Genet Metab 2011, doi:10.1016/j.ymgme.2011.08.023.

Dokoupil K, Gokmen-Ozel H, Lammardo A, Motzfeldt K, Robert M, Rocha J, van Rijn M, Ahring K, Belanger-Quintana A, MacDonald A. **“Optimising growth in phenylketonuria: Current state of the clinical evidence base”**

Clinical Nutrition, 2011, doi:10.1016/j.clnu.2011.09.001.

MacDonald A, Ahring K, Dokoupil K, Gokmen-Ozel H, Lammardo AM, Motzfeldt K, Robert M, Rocha J, van Rijn M and Belanger-Quintana A. **“Adjusting diet with sapropterin in phenylketonuria: what factors should be considered?”**

British J. I. Nutrition, 2011, doi:10.1017/S0007114511000298

Almeida M, Rocha J, Carmona C. **Fenilcetonúria Materna.** ISBN, 2011: 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 Jul;106(3):277-80.

Alves E, Henriques BJ, Rodrigues JV, Prudêncio P, Rocha H, Vilarinho L, Martinho RG, Gomes CM. **“Mutations at the flavin binding site of ETF:QO yield a MADD-like severe phenotype in Drosophila”**

Biochim Biophys Acta 2012 Aug;1822(8):1284-92.

Marquardt G, Manos SM, Peterson CK, Mayfield Gibson SK, Sevier DW, Lee SY, Park HD, Khneisser I, Browning P, Gulamali-Majid F, Watson MS, Eaton RB, Sahai I, Ruiz C, Torres R, Seeterlin MA, Stanley EL, Hietala A, McCann M, Campbell C, Hopkins PV, de Sain-Van der Velden MG, Elvers B, Morrissey MA, Sunny S, Knoll D, Webster D, Frazier DM, McClure JD, Sesser DE, Willis SA, Rocha H, Vilarinho L, John C, Lim J, Caldwell SG, Tomashitis K, Castiñeiras Ramos DE, Cocho de Juan JA, Rueda Fernández I, Yahyaoui Macías R, Egea-Mellado JM, González-Gallego I, Delgado Pecellin C, García-Valdecasas Bermejo MS, Chien YH, Hwu WL, Childs T, McKeever

CD, Tanyalcin T, Abdulrahman M, Queijo C, Lemes A, Davis T, Hoffman W, Baker M, Hoffman GL. **“Enhanced interpretation of newborn screening results without analyte cutoff values”**

Genet Med. 2012 Jul;14(7):648-55.

Martins E, Marcão A, Bandeira A, Fonseca H, Nogueira C, Vilarinho L. **“Methionine Adenosyltransferase I/III Deficiency in Portugal: High Frequency of a Dominantly Inherited Form in a Small Area of Douro High Lands”**

JIMD Rep. 2012;6:107-12.

Dokoupil K, Gokmen-Ozel H, Lammardo AM, Motzfeldt K, Robert M, Rocha JC, van Rijn M, Ahring K, Belanger-Quintana A and MacDonald A. **“Optimising growth in phenylketonuria: Current state of the clinical evidence base”**

Clinical Nutrition. 2012;31(1):16-21.

Rocha JC and 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 J T, 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 Feb;108(2):109-11.

8

# \_anexos



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



Relatório 2012 Programa Nacional de Diagnóstico Precoce





---

## Anexo 1 – Despacho do PNDP

---

### MINISTÉRIO DA SAÚDE

Gabinete do Secretário de Estado Adjunto e da Saúde

#### Despacho n.º 752/2010 <sup>1</sup>

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

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

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

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

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

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

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

### Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

#### I — Introdução

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

---

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



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

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

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

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

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

## II – Contexto em Portugal

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

O 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 2 – Despacho da nomeação dos órgãos de Coordenação do PNDP

### MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

**Despacho n.º 4502/2012 <sup>1</sup>**

#### **Nomeação dos Órgãos de Coordenação do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce**

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

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

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

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

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

Presidente do PNDP será:

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

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



### Anexo 3 – Nova ficha para colheita de sangue

Para os Pais  
**NOTA: CONSERVE ESTE TALÃO**  
Para saber o resultado do teste do seu filho ou confirmar a recepção da ficha consulte na Internet [www.diagnostico precoce.pt](http://www.diagnostico precoce.pt) e digite este número.  
314952.4031075

## PROGRAMA NACIONAL DE DIAGNÓSTICO PRECOCE

Se esta colheita for uma repetição, assinala com uma cruz

Nome da Mãe \_\_\_\_\_

Endereço \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_ C. Postal \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_

Localidade \_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_

Nascimento \_\_\_\_\_ Idade Gestacional \_\_\_\_\_ S

Colheita \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_ gr.

Alimentação – Peito  Outra  Icterícia  S  N  Sexo  M  F  Gêmeos  1º  2º  3º

Medicação  S  N Qual \_\_\_\_\_

Local da Colheita \_\_\_\_\_ Distrito \_\_\_\_\_

COLABORE CONNOSCO  
**no pezinho do bebé  
pode estar o seu futuro**

ENVIAR PARA: INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DOUTOR RICARDO JORGE  
UNIDADE DE RASTREIO NEONATAL  
Rua Alexandre Herculano, 321  
APARTADO 00002  
EC BATALHA – PORTO  
4031-401 PORTO

Telef. 223 401 168/57

A. R. S. / Seg. Soc.  ADSE  SAMS

Outros \_\_\_\_\_

N.º Beneficiário \_\_\_\_\_



## Anexo 4 – Formação para Estudo Piloto em Angola

### INSA em Angola - Laboratório de Rastreo Neonatal <sup>1</sup>

No âmbito da Cooperação Bilateral entre o Ministério da Saúde de Portugal e o Ministério da Saúde da República de Angola e no seguimento da aprovação do Projeto “Rastreo Neonatal de drepanocitose e hipotiroidismo congénito e ainda registo de anomalias congénitas na população angolana – estudo piloto de 100.000 recém-nascidos”, pelo Ministério da Saúde de Angola, decorreu de 22 de julho a 4 de agosto a implementação do laboratório de Rastreo Neonatal no Instituto Nacional de Saúde Pública de Angola.



Em paralelo, iniciou-se a formação dos Profissionais de Saúde, das Unidade de Saúde que irão proceder às colheitas para este rastreo. Esta implementação contou com o apoio técnico-científico do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), nomeadamente da Unidade de Rastreo Neonatal do Departamento de Genética Humana.



<sup>1</sup> Notícia publicada no *website* do INSA IP, em 14-08-2012.

<http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/ComInf/Noticias/Paginas/INSAemAngola.aspx>



## Anexo 5 – Programa “Um dia com o Diagnóstico Precoce”



**Instituto Nacional de Saúde**  
Doutor Ricardo Jorge

Local da formação:  
Centro de Genética Médica **Doutor Jacinto Magalhães**  
Praça Pedro Nunes, 88  
4099-028 Porto  
Tel: 226 070 300  
Fax: 226 070 339

Inscrições  
A inscrição deve ser feita em impresso próprio disponibilizado pelo INSA  
[www.insari.pt](http://www.insari.pt)

Data limite de inscrição 5 de Março de 2012  
Preço incluindo almoço - 40€  
Preço sem almoço - 30€

Contactos  
Joaquim Aguiar  
226070335  
[joaquim.aguiar@insa.min-saude.pt](mailto:joaquim.aguiar@insa.min-saude.pt)  
Laura Vilarinho  
226070327  
[laura.vilarinho@insa.min-saude.pt](mailto:laura.vilarinho@insa.min-saude.pt)  
[pe@diagnosticoprecoce.org](mailto:pe@diagnosticoprecoce.org)

### ‘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

Centro de Genética Médica **Doutor Jacinto Magalhães**  
PORTO

*Um dia com o Diagnóstico Precoce ...*

13 de Março de 2012



### Um dia com o Diagnóstico Precoce ...

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 aspectos técnicos e assistenciais do programa. A generosa e competente participação dos profissionais de saúde tem sido fundamental para o sucesso do rastreio.

Assim, numa perspectiva de melhoria contínua, com o objectivo 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 actualmente rastreadas, critérios de selecção, etc.) o Centro de Genética Doutor Jacinto Magalhães, com espírito de partilha, promove:

*Um dia com o Diagnóstico Precoce...*

**Programa :**

<p>09:00h - Recepção e entrega de documentação</p> <p>09:15h - História do Programa Nacional do Diagnóstico Precoce <i>Rui Vaz Osório</i></p> <p>09:45h - Rastreio neonatal alargado a 25 patologias <i>Laura Vilarinho</i></p> <p>10:15h - Tratamento nutricional de Doenças Hereditárias do Metabolismo Proteico rastreadas <i>Manuela Almeida</i></p> <p>10:45h - Discussão</p> <p>11:00h - Coffee break</p> <p>11:30h - Caso rastreado com PKU - uma experiência de vida <i>Andreia Romero</i></p>	<p>11:45h - O seguimento na Consulta de Psicologia de doentes rastreados no PNPD <i>Carla Carmona</i></p> <p>12:15h - Experiência de um Centro de Tratamento <i>Elisa Leão</i></p> <p>13:00h - Intervalo para almoço</p> <p>14:30h - Mesa Redonda - Normas de colheita; armazenamento; envio, etc. <i>Rui Vaz Osório; Laura Vilarinho</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 6 – Despacho dos Centros de Tratamento a nível nacional

### MINISTÉRIO DA SAÚDE

Gabinete do Secretário de Estado da Saúde

#### Despacho n.º 4326/2008 <sup>1</sup>

O despacho n.º 25 822/2005, publicado no *Diário da República*, 2.ª série, n.º 239, de 15 de Dezembro de 2005, veio clarificar as condições de comparticipação dos produtos dietéticos que, com carácter terapêutico, são indicados para satisfazer as necessidades nutricionais dos doentes afectados de erros congénitos do metabolismo.

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

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

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

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

Assim, determino o seguinte:

Os centros de tratamento dos hospitais identificados no n.º 2 do despacho n.º 25 822/2005, publicado no *Diário da República*, 2.ª série, n.º 239, de 15 de Dezembro de 2005, passam a ser os seguintes:

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

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

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

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



## Anexo 7 – Esclarecimentos sobre a colheita de sangue para o rastreio neonatal

1. A colheita deve ser efectuada preferencialmente entre o 3º e o 6º dia de vida. Deverá ter-se em atenção que a criança deve ter efectuado pelo menos 48h de alimentação adequada à sua idade gestacional/ peso, e que cumprido este requisito deve efectuar-se a colheita o mais precocemente possível.
2. Não devem ser utilizados analgésicos ou anticoagulantes locais.
3. Pode ser utilizado sangue venoso, se tiver sido colhido para outros fins.
4. Se a colheita não tiver sido realizada até ao 6º dia de vida, deverá ser efectuada o mais rapidamente possível e deve ser anotado na ficha que se trata de uma colheita tardia.
5. Em caso de transfusão de concentrado de glóbulos rubros, a colheita pode ser feita como habitualmente. Em caso de transfusão de plasma ou permuta, efectuar a colheita após 3 dias, desde que tenha pelo menos 48 horas de alimentação pós-transfusão.
6. No caso de se prever que a criança não completará 48h de alimentação adequada à sua idade gestacional/ peso até ao 6º dia de vida ou de se pretender um resultado urgente, por suspeita de doença metabólica, pode efectuar-se uma primeira colheita antes das 48h de alimentação, desde que se indique claramente na ficha que é uma colheita sem alimentação e que seja efectuada uma nova colheita assim que a criança completar as 48h de alimentação.
7. Se o bebé tiver uma idade gestacional inferior a 30 semanas ou um peso inferior a 1500gr deverá ser efectuado um rastreio a dois tempos. Deve-se efectuar uma colheita entre o 3º e o 6º dia, tendo em atenção que deve ter pelo menos 48h de alimentação adequada à sua idade gestacional/ peso, e outra após 2 semanas de vida.
8. Em caso de alimentação entérica ou parentérica, o rastreio deverá ser efectuado normalmente se o soro da infusão contiver aminoácidos em quantidade adequada à sua idade gestacional/ peso. Se for só soro fisiológico ou glicosilado poderão efectuar-se duas colheitas, de acordo com o recomendado no ponto 6.
9. Sempre que se efectuar uma 2ª colheita deve-se assinalar na ficha que se trata de uma repetição.
10. Se o bebé for sujeito a hipotermia induzida deverá proceder-se de acordo com o recomendado no ponto 6.
11. Deverá ser assinalado que a criança tem icterícia nos casos em que está visivelmente ictérica aquando da realização da colheita.
12. O campo da medicação deverá ser assinalado sempre que o recém-nascido tiver efectuado medicação nos dias que precederam a colheita. Será de todo o interesse para a interpretação dos resultados laboratoriais, indicar o tipo de medicação efectuada. No caso de a mãe ter efectuado medicação nos últimos dias antes do parto, durante o parto ou imediatamente a seguir, a indicação deste facto na ficha poderá também constituir uma ajuda importante para a interpretação dos resultados laboratoriais.



13. Após a colheita para o papel de filtro, deve-se deixar secar o sangue naturalmente, sem exposição solar ou a outra fonte de calor. O envio deve ser efectuado o mais rapidamente possível, ainda que se trate de uma sexta-feira ou véspera de feriado. Se não for possível enviar a ficha no dia da colheita, deve-se ainda assim efectuar a colheita e guardar a ficha num envelope de papel, no frigorífico, depois de bem seca. O envolvimento da ficha em alumínio, estanho, plástico ou qualquer outro invólucro impermeável é sempre de evitar, pois pode provocar hemólise, alterações do hematócrito e erros nas análises.





Comissão Nacional para o  
Diagnóstico Precoce

National Committee of Newborn  
Screening Program



GOVERNO DE  
PORTUGAL

MINISTÉRIO DA SAÚDE



Instituto Nacional de Saúde  
Doutor Ricardo Jorge

## Colabore connosco

*no pezinho do bebé pode estar o seu futuro*

Departamento de **Genética Humana**

**Instituto Nacional de Saúde** *Doutor Ricardo Jorge*  
Av. Padre Cruz, 1649-016 Lisboa, Portugal

Tel.: (+351) 217 526 413

Fax: (+351) 217 526 410

E-mail: [dgh@insa.min-saude.pt](mailto:dgh@insa.min-saude.pt)

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

Tel.: (+351) 223 401 100

Fax: (+351) 223 401 109

E-mail: [pe@diagnosticoprecoce.org](mailto:pe@diagnosticoprecoce.org)

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