



\_título:

# Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

\_sub-título:

## Relatório 2013

\_edição:

INSA, IP

\_autores:

Comissão Executiva do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

Laura Vilarinho, Paulo Pinho e Costa, Luísa Diogo

\_local / data:

Lisboa

Outubro 2014



### Catálogo na publicação

PORTUGAL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP  
Programa Nacional de Diagnóstico Precoce : relatório 2013 / 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, 2014. - 63 p. : il.

**ISBN:** 978-989-8794-01-7

© Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP 2014.

**Título:** Programa Nacional de Diagnóstico Precoce: relatório 2013  
**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:** 978-989-8794-01-7

Lisboa, outubro de 2014

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





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

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

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



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



*Relatórios*

\_título:

# **Programa Nacional de Diagnóstico Precoce**

\_sub-título:

## **Relatório 2013**

\_edição:

**INSA, IP**

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

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

\_local / data:

**Lisboa**

**Outubro 2014**



## \_índice

<b>1. Introdução</b> .....	3
<b>2. Desenvolvimento do Programa</b> .....	5
2.1 Equipa do PNDP .....	6
2.2 Painel das doenças rastreadas em 2013 .....	7
2.3 Base de dados .....	8
2.4 Reunião anual da Comissão Técnica Nacional .....	8
2.5 Reunião da APOFEN .....	8
2.6 Missão de 13 a 17 de abril de 2013 - Luanda, Angola .....	8
2.7 Acreditação de ensaios .....	9
2.8 Parcerias internacionais .....	9
2.9 Estudo piloto para rastreio, diagnóstico e tratamento precoces de Fibrose Quística .....	9
2.10 Atividade científica e de divulgação .....	9
<b>3. Centros de Tratamento</b> .....	16
3.1 Reunião anual .....	17
3.2 Gestão do setor de distribuição de produtos dietéticos hipoproteicos .....	18
<b>4. Resultados</b> .....	19
4.1 Rastreio neonatal .....	20
4.2 Hipotireoidismo Congénito (HC) .....	21
4.3 Doenças Hereditárias do Metabolismo (DHM) .....	24
4.4 Apreciação global .....	25
<b>5. Conclusões</b> .....	31
5.1 Eficácia e evolução dos Indicadores do Programa .....	32
5.2 Avaliação dos níveis de analítica do rastreio neonatal de doenças metabólicas .....	37
<b>6. Nota final</b> .....	38
<b>7. Publicações científicas</b> .....	40
<b>8. Anexos</b> .....	45

# relatório

# 2013



## \_Introdução

Desde o início do Programa do Diagnóstico Precoce (PNDP) passaram 34 anos, com muito trabalho e muitas lutas, mas também com muitos sucessos e inovações.

As doenças integradas no painel deste Programa são raras e, se inicialmente este era um fator de discussão ou de controvérsia, hoje em dia estas doenças são uma das prioridades da Direção-Geral da Saúde no nosso país, tal como na Europa – EC Expert Group on Rare Diseases.

O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce permitiu que até final de 2013 fossem rastreados 3.374.671 recém-nascidos e identificados 1.724 casos de doenças raras, possibilitando que todos

os doentes iniciassem de imediato um tratamento específico evitando défice intelectual e outras alterações neurológicas ou extraneurológicas irreversíveis com a consequente, morbilidade ou mortalidade.

Um acontecimento que merece a nossa atenção é a baixa da natalidade no nosso país, que atingiu em 2013 mínimos históricos. Pelo terceiro ano consecutivo registou-se uma queda significativa da natalidade. Em 2013 nasceram 82.787 bebés, menos 7,9% do que em 2012. Já em 2011 a quebra da natalidade foi motivo de preocupação, pois o número de nascimentos ficou muito aquém dos 100 mil.



O Programa mantém uma taxa de cobertura de cerca de 100% dos nascimentos, para o que contamos com a colaboração do pessoal de enfermagem e dos médicos dos Centros onde se efetuam as colheitas.

A idade de início de tratamento está diretamente relacionada com a idade na colheita da amostra de sangue e com a eficiência do rastreio, sendo por isso um indicador muito importante num programa de rastreio neonatal. Em 2013 a comunicação dos casos positivos deu-se, em média, aos 10 dias de vida do bebé, à semelhança do que tem acontecido nos últimos anos. Em todos os casos, contamos sempre com a colaboração

incondicional dos Centros de Tratamento para que o diagnóstico seja o mais precoce possível, quer na convocatória quer no tratamento imediato destes casos.

Só uma articulação perfeita entre os Centros de Colheitas, a Unidade de Rastreio Neonatal (URN) e os Centros de Tratamento permite o êxito do PNDP, tornando-o um dos de referência na Europa.

A todos os que contribuem com o seu esforço e dedicação para o sucesso deste Programa Nacional de Rastreio Neonatal, deixamos o nosso agradecimento.

Laura Vilarinho

Coordenadora da Comissão Executiva do PNDP

# 2

## Desenvolvimento do Programa

O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce teve o seu início em 1979 no Instituto de Genética Médica Doutor Jacinto de Magalhães com o rastreio da Fenilcetonúria, ao qual, em 1981, se juntou o do Hipotiroidismo Congénito.

Em 2004, após a aquisição de dois espectrómetros de massa em *tandem* (MS/MS), o PNDP foi alargado progressivamente a outras Doenças Hereditárias do Metabolismo. Desde 2008 que são rastreadas 25 patologias a nível nacional.

O PNDP foi reorganizado em 2010, nos termos do Despacho nº 752/2010 ([Anexo 1](#)). São órgãos

de coordenação do PNDP o seu Presidente, a Comissão Técnica Nacional e a Comissão Executiva, cujos membros foram nomeados nos termos do Despacho nº 4502/2012 ([Anexo 2](#)).

Em 2013, a Unidade de Rastreio Neonatal, o Laboratório de Biologia Clínica e a Unidade de I&D do Centro de Genética Médica Doutor Jacinto de Magalhães permaneceram na dependência do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge I.P. (INSA), tendo os restantes laboratórios/Unidades sido integrados no Centro Hospitalar do Porto, conforme o Decreto-Lei nº 68/2013 ([Anexo 3](#)).



## 2.1 Equipa do PNDP

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, Metabolismo e Genética (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 Cristina Pereira, MSc Carmen Sousa, MSc Helena Fonseca, MSc Ivone Carvalho Lurdes Lopes Raquel Neiva, MSc Sónia Ramos
Assistentes Administrativos	Alexandre Silva Carla Magalhães Márcia Pereira Laurinda Teixeira Maria Branca Faria Teresa Fernandes
Assistentes Operacionais	M <sup>a</sup> de Fátima Teixeira M <sup>a</sup> Fernanda Madureira



## 2.2 Painel das doenças rastreadas em 2013

O painel é constituído por 24 Doenças Hereditárias do Metabolismo e pelo Hipotiroidismo Congénito.

### Hipotiroidismo Congénito

### Doenças Hereditárias do Metabolismo

I. Aminoacidopatias	Fenilcetonúria / Hiperfenilalaninemias Tirosinemia tipo I Tirosinemia tipo II/III Leucinose (MSUD) Citruinemia 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)



### 2.3 Base de dados

Desde o início de 2013 o secretariado da URN tem uma nova aplicação de gestão da base de dados dos recém-nascidos rastreados, *Neobox*, que foi desenvolvida ao abrigo do Programa QREN e registada na Comissão Nacional de Proteção de Dados.

### 2.4 Reunião anual da Comissão Técnica Nacional

Realizou-se no dia 2 de outubro de 2013 uma Reunião da Comissão Técnica Nacional no Centro de Saúde Pública Doutor Gonçalves Ferreira, INSA, no Porto. Esta reunião teve a seguinte ordem de trabalhos:

1. Apreciação do Relatório de Atividades 2012 do PNDP
2. Ponto da situação do projeto de alargamento do PNDP à Fibrose Quística
3. Revisão do Despacho nº 752/2010 do PNDP face à reestruturação do INSA
4. Outros assuntos

O relatório de atividades de 2012 foi apreciado e aprovado. Sobre o seu conteúdo, foi discutido o interesse do alargamento da parte clínica, nomeadamente em termos de acompanhamento e evolução dos doentes rastreados. Foi sugerido que a Doutora Luísa Diogo coordenasse essa tarefa.

Quanto ao ponto 2, foi debatido o alargamento do programa à Fibrose Quística, tendo sido consensual o apoio à decisão de avançar com o estudo piloto.

Relativamente ao ponto 3, foi considerada oportuna a revisão do despacho que enquadra e re-

gulamenta o PNDP face às alterações institucionais entretanto ocorridas, tendo sido decidido que será apresentada uma proposta de modificação a ser discutida na próxima reunião.

Nos outros assuntos, foi sugerido pela Dra. Eufémia Ribeiro elaborar um capítulo sobre as Doenças Hereditárias do Metabolismo rastreadas, já que são raras e existe um grande desconhecimento sobre esta matéria. O Prof. Caldas Afonso sugeriu também que fosse efetuado um relatório de atividades do PNDP mais resumido em inglês. A Doutora Laura Vilarinho transmitiu a todos os presentes que está a decorrer um processo no âmbito da qualidade para acreditação de alguns parâmetros do rastreio neonatal. No final da reunião ainda foi levantada a hipótese de um estudo piloto para o rastreio da drepanocitose ser efetuado no nosso país.

### 2.5 Reunião da APOFEN

Nos dias 24 e 25 de novembro realizou-se em Lisboa a reunião da Associação Portuguesa de Fenilcetonúria e outras Doenças Metabólicas (APOFEN) e foram festejados os 20 anos de existência desta Associação de doentes. As Dras. Laura Vilarinho, Manuela Almeida, Paula Garcia, Patrícia Janeiro e o Dr. Vaz Osório estiveram presentes nesta reunião, a convite da Associação.

### 2.6 Missão de 13 a 17 de abril de 2013 Luanda, Angola

Como já referido no relatório anterior, 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 Senhor Ministro da Saúde de Angola, Dr. José Van-Dúnem, instigou o Instituto Nacional de Saúde Pública de Angola a fazer um estudo piloto em 100.000 recém-nascidos para o rastreio neonatal de Drepanocitose e do Hipotiroidismo Congénito, e ainda para o registo de anomalias congénitas na população angolana. Foi aceite pela Diretora do INSP de Angola, Dra. Filomena Gomes da Silva, adotar o modelo do PNDP e adaptá-lo à realidade angolana.

No âmbito deste protocolo, teve lugar de 13 a 17 de abril uma missão em que participaram o Presidente do PNDP e a Coordenadora da Comissão Executiva, com o objetivo de assistir à inauguração oficial do Laboratório de Rastreio Neonatal no Instituto Nacional de Saúde Pública de Angola, presidida pelo Ministro da Saúde, assim como apreciar e discutir as estratégias implementadas nesse Laboratório.

## 2.7 Acreditação de ensaios

A Unidade de Rastreio Neonatal iniciou um processo de acreditação de ensaios pela norma NP EN ISO 15189. A acreditação iniciou-se com o rastreio neonatal do Hipotiroidismo Congénito (TSH e T4). Nesse sentido, nos dias 11 e 12 de novembro no Centro de Saúde Pública Doutor Gonçalves Ferreira (INSA, Porto) os Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica Cármen Sousa, Ivone Carvalho, Helena Fonseca, Altina Lopes, Raquel Neiva, M<sup>a</sup> Lurdes Lopes, o Técnico Superior de Saúde Ana Marcão e as assistentes administrativas Márcia Pereira, Carla Magalhães e Maria Branca Faria realizaram uma ação de formação sobre a referida Norma.

O cartão para a colheita de amostra foi codificado de forma a ser um documento de gestão da qualidade (DGH URN-IM21), assim como o folheto informativo para os pais (DGH URN-IM22).

A primeira auditoria realizou-se no dia 11 de setembro de 2013 (auditor Dr. Mário Cunha), ficando a segunda auditoria prevista para o dia 26 de março de 2014 (auditora Dra. Sílvia Lopo).

## 2.8 Parcerias internacionais

Durante este ano, a Unidade de Rastreio Neonatal fez parte de várias redes internacionais referidas na *Tabela 1*.

## 2.9 Estudo piloto para rastreio, diagnóstico e tratamento precoces de Fibrose Quística

Na sequência das iniciativas referidas no relatório de 2012, o PNDP deu andamento prioritário à introdução em Portugal do rastreio neonatal da Fibrose Quística, com o projeto “Rastreio, Diagnóstico e Tratamento Precoce de Fibrose Quística” suportado por um subsídio de cerca de 147.000 euros e com a gestão da Prof.<sup>a</sup> Celeste Barreto da ANTDR, Diretora do Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar Lisboa-Norte. No início de 2013 o projeto foi submetido à Comissão de Ética da Saúde do INSA e em 21 de outubro de 2013, após despacho favorável do Conselho Diretivo, foi iniciado o estudo piloto em 80.000 recém-nascidos.

## 2.10 Atividade científica e de divulgação

No âmbito do PNDP foram efetuadas palestras de esclarecimento sobre o rastreio neonatal destinadas a enfermeiros, professores e alunos do ensino secundário. Foram ainda efetuadas visitas de estudo de alunos do 11<sup>o</sup> e 12<sup>o</sup> anos à Unidade de Rastreio Neonatal.



Em janeiro, o *Jornal Expresso* efetuou uma reportagem sobre a Unidade de Rastreio Neonatal. A Doutora Laura Vilarinho colaborou na elaboração de alguns artigos publicados em jornais para esclarecimento da população sobre a atividade desenvolvida no Diagnóstico Precoce, nomeadamente no *Jornal Público*, *Jornal de Notícias*, *Jornal i*, *Jornal dos Açores*, *Correio da Manhã* e *Diário de Notícias*.

Na Noite do Investigador, no dia 27 de setembro no Porto, o Dr. Hugo Rocha participou com uma apresentação sobre o PNDP.

No **Anexo 4** encontra-se um sumário sobre a apresentação clínica e bioquímica de cada uma das doenças rastreadas, conforme foi sugerido na última reunião da Comissão Técnica Nacional.

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

Tipo de rede	Designação	Entidade promotora/organizadora	Ano de início
Investigação e desenvolvimento	MS/MS data NBS project	Mayo Clinic, Minnesota, USA, - Region4 Genetics collaborative project www.region4genetics.org	2007
Investigação e desenvolvimento	European Network and Registry for Homocystinuria and Methylation defects	Projeto E-HOD financiado pela UE - Health Programme Framework (Nº2012_12_02)	2013
Referência	Comisión de Diagnóstico Perinatal	Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular	2010
Referência	Italian Quality Control Program for Neonatal Screening for Hyperphenylalaninemias	Italian Society for the Study of inherited Metabolic Diseases and Newborn Screening	2009
Referência	Newborn Screening Quality Assurance Program – Proficiency testing	Center for Disease Control and Prevention - CDC	2003
Referência	Newborn Screening Quality Assurance Program – Control Quality	Center for Disease Control and Prevention - CDC	2003
Referência	NEQAS - National External Quality Assessment Scheme	UK NEQAS. The United Kingdom National External Quality Assessment Scheme	1990



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

### I – Ações de formação

A Unidade de Rastreio Neonatal (URN) efetuou no Centro de Saúde Pública Doutor Gonçalves Ferreira, as seguintes ações de formação:

1. “Um Dia com o Diagnóstico Precoce” (7<sup>a</sup> e 8<sup>a</sup> edições) - 5 de abril e 17 de outubro.

Este curso bianual incide sobre a organização, funcionamento e resultados do Programa Nacional de Diagnóstico e ainda sobre a abordagem clínica, bioquímica, enzimática e molecular das doenças hereditárias do metabolismo, um importante grupo de doenças raras.

Tiveram como destinatários, fundamentalmente, os profissionais de saúde envolvidos no PNDP. Estas formações, numa perspetiva de melhoria contínua, tiveram ainda como objetivo reforçar as competências técnicas e promover o envolvimento de todos os profissionais que colaboram com o PNDP.

Intervieram como formadores os seguintes especialistas: Doutora Laura Vilarinho, Dr. Hugo Rocha, Doutora Ana Marcão, Dra. Manuela Almeida, Doutora Carla Carmona, Doutor Paulo Pinho e Costa e Dra. Elisa Leão Teles (**Anexo 5**).

2. I Curso de Rastreio, Diagnóstico e Investigação em Doenças Hereditárias do Metabolismo - 23 e 24 de maio.

Nesta formação foram focados os aspetos organizativos e técnicos do rastreio, da confirmação e da investigação das doenças rastreadas (**Anexo 6**). Estiveram, como formandos, médicos do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, do Centro Hospitalar Lisboa Norte - Hospital de Santa Maria, do Hospital Central do Funchal e do Hospital de S. João.

### II – Palestras e conferências

Foram efetuadas as seguintes comunicações orais a convite:

– Simpósio Internacional da Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas, Coimbra, 21-22 de março “Changing the incidence of IEM in Portugal after expanded NBS”.  
Laura Vilarinho

– Conferências do Instituto Superior de Ciências da Saúde-Norte – Porto, 18 de abril, “A importância do rastreio neonatal – História do Programa Nacional do Diagnóstico Precoce”.  
Laura Vilarinho

– 36th European Cystic Fibrosis Conference (ESCF), Lisboa, 12-15 de junho. Laura Vilarinho - integrou o Comité Científico, tendo feito a abertura da reunião sobre rastreio neonatal.

– VI curso de Endocrinologia Pediátrica – Curso Teórico-Prático, Luso, 24-25 de outubro. Laura Vilarinho - moderou a sessão sobre Hipotireoidismo Congénito e Tireoidite de Hashimoto.



## Comunicações orais

**Simpósio Internacional da Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas,**  
Coimbra, 21-22 de março.

- “6 years of expanded newborn screening: experience of a Portuguese metabolic diseases unit”. Janeiro P, Jotta R, Costa C, Ramos R, Rocha H, Marcão A, Tavares de Almeida I, Vilarinho L, Gaspar A.
- “Methionine adenosyltransferase I/III deficiency, the experience of Hospital de Santa Maria pediatric inborn errors of metabolism unit”. Costa C, Janeiro P, Ramos R, Tavares de Almeida I, Marcão A, Nogueira C, Vilarinho L, Gaspar A.
- “Mitochondrial disorders – diagnostic challenges”. Janeiro P, Jotta R, Oliveira L, Espírito-Santo C, Costa C, Ramos R, Tavares de Almeida I, Nogueira C, Pereira C, Neiva R, Vilarinho L, Grazina M, Gaspar A.
- “Cobalamin C defect: report of three cases”. Espírito-Santo C, Oliveira L, Costa C, Janeiro P, Ramos R, Fonseca H, Nogueira C, Tavares de Almeida I, Vilarinho L, Gaspar A.
- “Piridoxine-responsive homocystinuria detected in newborn screening”. Oliveira L, Espírito-Santo C, Costa C, Janeiro P, Ramos R, Tavares de Almeida I, Sousa C, Vilarinho L, Gaspar A.
- “Biochemical and Molecular Heterogeneity in Carnitine Palmitoyltransferase Deficiency”. C. Sousa, Fonseca H, Rocha H, Marcão A, Diogo L, Leão Teles E, Gaspar A, Vilarinho L.
- “3-Methylcrotonyl-CoA Carboxylase Deficiency: Biochemical and Molecular Studies in 36 Patients”. Fonseca H, Sousa C, Marcão A, Rocha H, Lopes L, Vilarinho L.

**XI Curso Básico de Doenças Hereditárias do Metabolismo,** Coimbra, 23 de setembro.

Tratamento dietético das doenças hereditárias do metabolismo tipo intoxicação proteica. Almeida M F.

**Dia do Departamento de Genética Humana – DGH2013,** INSA, 14-15 de maio.

- “Rastreio Neonatal de Aminoacidopatias”. Marcão A.

**ICIEM 2013, 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism,** Barcelona, 3-6 setembro.

- Acute decompensations of fatty acids  $\beta$ -oxidation disorders in expanded newborn screening era. Janeiro P, Jotta R, Costa C, Ramos R, Tavares de Almeida I, Vilarinho L, Gaspar A.

**I Curso Pós-Graduado de Atualização - Módulo IX – Doenças do Metabolismo,** 22 de novembro.

- “Programa Nacional de Diagnóstico Precoce. Diferenciação em Pediatria: Inovação e Tecnologia”. Rocha H.

## Comunicações sob a forma de poster

**IX International Symposium – SPDM,** Coimbra, 21-22 de março.

- “Newborn Screening for Medium-Chain Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency”. Rocha H, Marcão A, Fonseca H, Sousa C, Lopes L, Vilarinho L.
- “Whole mitochondrial genome analysis in patients with mitochondrial disorders” Pereira C, Neiva R, Quelhas D, Santos F, Silva J, Gaspar A, Martins E, Vilarinho L.
- “Smith-Lemli-Opitz: clinical characterization and follow-up of 3 cases”. Jotta R, Costa C, Janeiro P, Cardoso ML, Quelhas D, Valongo C, Vilarinho L, Gaspar A.
- “VLCADD - New Mutation, new Manifestation?” Santos H, Santos F, Lopes A, Vieira A, Vilarinho L, Sales Marques J.
- “Multidisciplinary Follow-up Of Sixty Three Adults PKU Patients: Looking Data From Another Perspective”



tive To Understand Results". Carmona C, Almeida MF, Soares G, Fortuna AM.

- "Nutritional composition of low protein cooked recipes and comparison with estimated data using Nutplan® software tool methodology". Pimentel FB, Alves RC, Costa A, Torres D, Almeida MF, Oliveira MBPP.
- "Vitamin B12 quantification and Vitamin E profile of cooked dishes for patients with Phenylketonuria". Pimentel FB, Alves RC, Costa A, Torres D, Almeida MF, Oliveira MBPP.
- "Cobalamin C Defect: Report of Three Cases". Espirito Santo C, Oliveira L, Costa C, Janeiro P, Ramos R, Fonseca H, Nogueira H, Tavares de Almeida I, Vilarinho L, Gaspar L.
- "Mental Retardation: A Common Clinical Hallmark of Creatine Deficiency Disorders". Valongo C, Almeida LS, Ramos A, Santos RA, Salomons GS, Jakobs C, Vilarinho L.

**3rd Dietitians Workshop on PKU – Sero International Foundation (SSIF), 14 de março e 5th European Phenylketonuria Group (EPG) Symposium: "Advances and Challenges in PKU"; Sero Symposia International Foundation (SSIF), 15 a 16 de março, Istambul, Turquia.**

- "Protein and Phenylalanine content in recipes for PKU patients: how much do we know about it based on Food Composition Databases?". Pimentel FB, Alves RC, Costa A, Torres D, Almeida MF, Oliveira MBPP.
- "Trace elements (iron and zinc) content in cooked dishes for PKU patients". Pimentel FB, Alves RC, Costa A, Torres D, Almeida MF, Delerue-Matos C, Oliveira MBPP.

**5<sup>as</sup> Jornadas de Iniciação à Investigação Clínica do Centro Hospitalar do Porto EPE, Porto, 28 de junho.**

- "Desenvolvimento Neurocognitivo em 99 Adolescentes e Adultos com Fenilcetonúria: Ganhos em Saúde Resultantes de uma Abordagem Multidisciplinar". Carmona C, Almeida MF, Rocha JC, Soares G, Fortuna AM.
- "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.

**ICIEM 2013, 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, 3-6 setembro.**

- "Carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency: not always a straight forward diagnosis". Ferreira AC, Vieira JP, Sousa C, Rocha H, Vilarinho L, Sequeira S.
- "Changing the incidence of IEM in Portugal after expanded NBS". Vilarinho L, Sousa C, Fonseca H, Lopes L, Carvalho I, Rocha H, Marcão A.
- "Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: the particular picture of the Portuguese Population". Ventura FV, Leandro P, Luz A, Ramos R, Rocha H, Diogo L, Martins E, Leão\_Teles E, Janeiro P, Costa C, Gaspar A, Vilarinho L, Tavares de Almeida I.
- "Association of waist circumference with inflammatory markers in phenylketonuria". Rocha JC, van Spronsen FJ, Almeida MF, Silva N, Ramos E, Borges N, Guimarães JT.
- "Dietary management in Phenylketonuria: the nutritional composition of cooked dishes". Pimentel FB, Alves RC, Fernandes TJR, Torres D, Almeida MF, Oliveira MBPP.



## IV – Trabalhos Publicados

- Pinho e Costa P, Vilarinho L. O reflexo das modificações demográficas recentes na evolução do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce. *Boletim Epidemiológico Observações*. 2013 outubro-dezembro;2(6):8
- Santos Silva E, Cardoso ML, Vilarinho L, Medina M, Barbot C, Martins E. Liver Transplantation Prevents Progressive Neurological Impairment in Argininemia. *J Inherit Metab Dis*. 2013 (Jan);doi 10.1007/8904\_2013\_218
- Ventura FV, Leandro P, Luz A, Rivera IA, Silva MF, Ramos R, Rocha H, Lopes A, Fonseca H, Gaspar A, Diogo L, Martins E, Leão-Teles E, Vilarinho L, Tavares de Almeida I. Retrospective study of the medium-chain acyl-coA dehydrogenase deficiency in Portugal. *Clin Genet*. 2013 Jul 6.doi 10111/cge.12227.
- Couce ML, Sánchez-Pintos P, Diogo L, Leão-Teles E, Martins E, Bueno HSMA, Delgado-Pecellín C, Castiñeiras DE, Cocho JA, García-Villoria J, Ribes A, Fraga JM, Rocha H. Newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: regional experience and high incidence of carnitine deficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013, 8:102 doi:10.1186/1750-1172-8-102
- Bernstein LE, Helm JR, Rocha JC, Almeida MF, Feillet F, Link RM, Gizewska M. Nutrition education tools used in phenylketonuria: clinician, parent and patient perspectives from three international surveys. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2013 Apr 23. doi: 10.1111/jhn.12065. [Epub ahead of print]
- Adam S, Almeida MF, Assoun M, Baruteau J, Bernabei SM, Bigot S, Champion H, Daly A, Dassy M, Dawson S, Dixon M, Dokoupil K, Dubois S, Dunlop C, Evans S, Eyskens F, Faria A, Favre E, Ferguson C, Goncalves C, Gribben J, Heddrich-Ellebrok M, Jankowski C, Janssen-Regelink R, Jouault C, Laguerre C, Le Verge S, Link R, Lowry S, Luyten K, MacDonald A, Maritz C, McDowell S, Meyer U, Micciche A, Robert M, Robertson LV, Rocha JC, Rohde C, Saruggia I, Sjoqvist E, Stafford J, Terry A, Thom R, Vande Kerckhove K, van Rijn M, van Teeffelen-Heithoff A, van Wegberg A, van Wyk K, Vasconcelos C, Vestergaard H, Webster D, White FJ, Wildgoose J, Zweers H. Dietary management of urea cycle disorders: European practice. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2013;110(4):439-45.
- Adam S, Almeida MF, Carbasius Weber E, Champion H, Chan H, Daly A, Dixon M, Dokoupil K, Egli D, Evans S, Eyskens F, Faria A, Ferguson C, Hallam P, Heddrich-Ellebrok M, 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, Robertson LV, Rocha JC, Saruggia I, Schick P, Stafford J, Stoelen L, Terry A, Thom R, van den Hurk T, van Rijn M, van Teeffelen-Heithoff A, Webster D, White FJ, Wildgoose J, Zweers H. Dietary practices in pyridoxine non-responsive homocystinuria: A European survey. *Molecular Genetics and Metabolism* 2013;110(4):454-59.
- Rocha JC, van Spronsen FJ, Almeida MF, Ramos E, Guimarães JT, Borges N. Early dietary treated patients with phenylketonuria can achieve normal growth and body composition. *Molecular Genetics and Metabolism* 2013;110,Suppl:S40-43.
- Filipa B. Pimentel, Rita C. Alves, Anabela S.G. Costa, Duarte Torres, Manuela F. Almeida, M. Beatriz P.P. Oliveira. Phenylketonuria: Protein content and amino acids profile of dishes for phenylketonuric patients. The relevance of phenylalanine. *Food Chemistry* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.10.099>.
- Antunes AP, Nogueira C, Rocha H, Vilarinho L, Evangelista T. Intermittent Rhabdomyolysis With Adult Onset Associated With a Mutation in the ACADVL Gene. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2013 Dec;15(2):69-72.



## V – Prémios

O Ministério da Saúde concedeu à Doutora Laura Vilarinho a Medalha de Serviços Distintos – Grau Prata, que foi entregue pelo Senhor Ministro da Saúde Dr. Paulo Macedo no dia 8 de abril no auditório do INFARMED.

## VI – Projetos em curso

1. Projeto “Rastreio, Diagnóstico e Tratamento Precoce da Fibrose Quística”, financiado pela Direção-Geral da Saúde (M11-61).

Estudo em 80.000 recém-nascidos para tratamento precoce dos casos de FQ diagnosticados (2013-2014).

2. Projeto E-HOD “European Network and Registry for Homocystinuria and Methylation defects”, financiado pela European Union in the Framework of the Health programme (Nº2012\_12\_02).

A reunião dos membros do projeto realizou-se nos dias 20 e 21 de novembro em Roma, onde foram discutidos vários aspetos do rastreio neonatal e das guidelines de diagnóstico e tratamento das patologias envolvidas.

## VII – Estágios

De 2 janeiro a 15 de fevereiro de 2013, Doutora Laura Vilarinho orientou o estágio curricular do Dr. Pedro Louro, Interno de Genética do Centro Hospitalar de Coimbra, na valência de Bioquímica Genética e mais particularmente no rastreio e diagnóstico bioquímico e molecular das Doenças Hereditárias do Metabolismo.

De 14 de janeiro a 12 de abril a Técnica de diagnóstico e terapêutica Raquel Santos efetuou um estágio voluntário na URN.

## VIII – Divulgação

A divulgação das atividades 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*).
- Entrevista ao *Jornal de Notícias*, focando fundamentalmente a atividade da Unidade de Rastreio Neonatal.
- Entrevista ao *Jornal Expresso*.

3

# Centros de Tratamiento



A lista dos Centros de Tratamento que fazem parte do PNDP foi publicada nos termos do Despacho nº 25822/2005, de 15 de dezembro (**Anexo 7**) e posteriormente atualizada pelo Despacho nº 4326/2008, de 19 de fevereiro (**Anexo 8**).

- 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 São João, E. P. E.;
- j) Hospitais da Universidade de Coimbra.

### 3.1 Reunião anual

A reunião anual da Comissão Executiva com os Centros de Tratamento realizou-se na sala de reuniões do Hospital Pediátrico de Coimbra, no dia 28 de fevereiro de 2014.

Nesta reunião foi referida a baixa da natalidade e dados a conhecer o número de recém-nascidos estudados (82.571) e o número de casos diagnosticados (60), sendo 27 DHM e 33 HC. Comparativamente a 2012, foram rastreados menos 7.545 recém-nascidos e diagnosticados menos 21 casos.

Da parte da manhã foram discutidos os casos de hipotiroidismo congénito rastreados. Para além dos elementos da Comissão Executiva do PNDP, estiveram presentes os seguintes especialistas:

C.H. Coimbra – Dra. Alice Mirante

C.H. Lisboa Norte – Hospital. Sta. Maria – Dra. Brígida Robalo

C. H. Funchal – Dr. Francisco Silva (que substituiu a Dra. Elena que se aposentou)

C. H. Ponta Delgada – Dra. Cátia Sousa (em representação da Dra. Fernanda Gomes) e a Dra. Rita Carvalho

Hospital de S. João – Por impossibilidade de estar presente, o Prof. Manuel Fontoura enviou os dados referentes ao Centro de Tratamento respetivo por e-mail.

Da parte da tarde, a reunião continuou com a discussão dos casos de Doenças Hereditárias do Metabolismo rastreados. Nesta discussão estiveram presentes os seguintes especialistas dos Centros de Tratamento:

C. H. S. João – Dra. Elisa Leão e Dra. Esmeralda Rodrigues

C. H. do Porto –Doutora Esmeralda Martins

C.H. de Vila Nova Gaia/Espinho – Dra. Maria Helena Santos e Dr. Jorge Sales Marques

C. H. de Coimbra – Dra. Paula Garcia

C.H. Lisboa Norte – Hospital Sta. Maria – Dra. Ana Gaspar e Dra. Cláudia Costa

C.H. Lisboa Central – Hospital D. Estefânia – Dra. Sílvia Sequeira

C. H. Funchal – Dr. Francisco Silva

C. H. Ponta Delgada (HDES) – Dra. Cátia Sousa e Dra. Rita Carvalho

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

Após discussão foi consensual que:

1 – Após duas colheitas com valores alterados, mesmo que não muito elevados (p. ex: TSH, Phe), o bebé deve ser enviado para Centro de Tratamento para avaliação.



2 – Mesmo que o bebé esteja sem aporte proteico ao 3º dia de vida deve ser efetuada colheita para rastreio de HC e de outras patologias como as doenças da  $\beta$ -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos.

3 – Deve ser elaborada uma circular para todos os Hospitais a relembrar a necessidade de repetição do teste no caso dos bebés prematuros.

4 – Recomendou-se que fosse feito um alerta para as CPCJ referindo as famílias que não cumprem os tratamentos.

5 – Verificada a existência de condições para o seguimento dos recém-nascidos afetados, decidiu-se alargar o estudo piloto para a Fibrose Quística aos Arquipélagos da Madeira e dos Açores em março de 2014.

O Dr. Francisco Silva informou que passou a substituir a Dra. Elena Ferreira no CH Funchal, devido à sua aposentação, solicitando à Doutora Laura Vilarinho a lista de todos os doentes em tratamento naquele Centro.

### 3.2 Gestão do setor de distribuição de produtos dietéticos hipoproteicos

A Dra. Manuela Almeida, nutricionista do Centro Hospitalar do Porto, é responsável pela gestão única, a nível nacional, do setor de distribuição de produtos dietéticos hipoproteicos, participados pelo Ministério da Saúde, para todas as DHM que deles necessitem, conforme o Despacho nº 14 319/2005, de 29 de junho, com a colaboração do Dr. Júlio César Rocha.

Este Centro alberga nas suas instalações o setor de armazenamento e distribuição dos produtos dietéticos hipoproteicos. A sua gestão é da total responsabilidade da consulta de nutrição. Assim, para além das funções relacionadas com a nutrição clínica, a gestão na sala de distribuição dos produtos dietéticos está a seu cargo desde 1990.

④

# \_Resultados



#### 4.1 Rastreio Neonatal

Foram estudados na Unidade de Rastreio Neonatal 82.828 recém-nascidos, com a seguinte distribuição temporal e regional (Tabela 2). Destes, 82.571 nasceram em Portugal e 257 no estrangeiro.

Mantém-se a elevada cobertura nacional que tem caracterizado o Programa, próxima dos 100%.

Neste ano, nasceram em Portugal 82.735 bebés (dados do Instituto Nacional de Estatística, INE). A diferença entre o nº de bebés rastreados e os registados pelo INE deve-se, em parte, a colheitas que devido à época festiva do final do ano sofreram algum atraso no correio.

Tabela 2 – Distribuição dos recém-nascidos estudados por distrito e por mês.

Distrito	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Total
Aveiro	387	301	318	373	410	280	363	392	410	414	354	387	4.389
Beja	81	94	66	84	70	71	104	91	76	90	77	91	995
Braga	539	430	403	462	554	433	529	543	548	588	469	556	6.054
Bragança	55	53	41	57	55	57	49	67	54	54	57	62	661
Castelo Branco	106	89	82	84	82	87	95	89	105	103	69	75	1.066
Coimbra	312	280	265	308	312	266	322	323	347	335	258	308	3.636
Évora	108	75	83	104	93	80	109	106	96	115	100	93	1.162
Faro	332	279	277	290	301	260	339	332	331	360	285	297	3.683
Guarda	56	70	61	74	71	50	78	63	62	67	59	43	754
Leiria	246	245	202	265	286	247	267	227	285	297	246	254	3.067
Lisboa	2.002	1.721	1.743	1.930	2.017	1.813	2.212	1.947	1.989	2.183	1.801	1.865	23.223
Portalegre	76	61	54	50	64	51	62	65	64	75	45	58	725
Porto	1.368	1.197	1.122	1.293	1.300	1.082	1.372	1.217	1.322	1.448	1.160	1.341	15.222
R. A. Madeira	166	160	131	159	174	136	142	150	144	163	132	147	1.804
R. A. Açores	202	198	175	182	215	160	210	195	197	206	183	163	2.286
Santarém	229	209	205	193	229	179	269	242	264	269	201	228	2.717
Setúbal	545	486	444	567	575	472	530	570	535	576	500	476	6.276
Viana do Castelo	125	110	102	116	159	106	142	140	146	138	112	137	1.533
Vila Real	100	91	78	103	111	69	110	84	82	103	72	73	1.076
Viseu	173	172	172	205	199	163	206	183	212	194	172	191	2.242
<b>Total</b>	<b>7.208</b>	<b>6.321</b>	<b>6.024</b>	<b>6.899</b>	<b>7.277</b>	<b>6.062</b>	<b>7.510</b>	<b>7.026</b>	<b>7.269</b>	<b>7.778</b>	<b>6.352</b>	<b>6.845</b>	<b>82.571</b>
Estrangeiro	16	21	17	20	33	20	25	27	20	19	12	27	257
<b>Total</b>	<b>7.224</b>	<b>6.342</b>	<b>6.041</b>	<b>6.919</b>	<b>7.310</b>	<b>6.082</b>	<b>7.535</b>	<b>7.053</b>	<b>7.289</b>	<b>7.797</b>	<b>6.364</b>	<b>6.872</b>	<b>82.828</b>

## 4.2 Hipotiroidismo Congénito (HC)

O algoritmo atualmente utilizado no rastreio do HC está representado na **Figura 1**. Este algoritmo tem-nos permitido identificar as formas moderadas de HC, como podemos observar na **Tabela 3**.

Na Europa, o rastreio do HC é realizado utilizando a TSH como marcador primário, à exceção da Holanda que utiliza a T4 (tiroxina). O *cut-off* de 10mUI/L para o TSH é o utilizado pela maioria dos países europeus.

Foram identificados 33 casos de Hipotiroidismo Congénito (HC). A distribuição por distrito e por Centro de Tratamento está referida na **Tabela 3** e a respetiva distribuição geográfica na **Figura 2**.

Este ano foram identificados 94 recém-nascidos com TSH elevado (0,001%). Destes, 61 foram ele-

vações transitórias que normalizaram à segunda colheita (sendo 18 prematuros e 1 devido a Tireoide de Hashimoto materna). Os restantes 33 correspondem aos casos de Hipotiroidismo Congénito identificados e enviados para o Centro de Tratamento mais próximo da sua residência.

É dada aos pais a possibilidade de serem acompanhados num Centro da sua preferência, o que aconteceu com o caso 26, que foi direcionado para o Hospital de Braga, mas em ligação com o Centro de referência do Hospital de S. João. A comunicação dos casos suspeitos de HC aos Centros de Tratamento ocorreu em média aos 9,8 dias de vida do bebé.

Os casos em que na **Tabela 3** estão referidos dois valores de TSH e de T4 correspondem a bebés prematuros que, segundo o nosso protocolo, devem efetuar duas colheitas, ou a casos

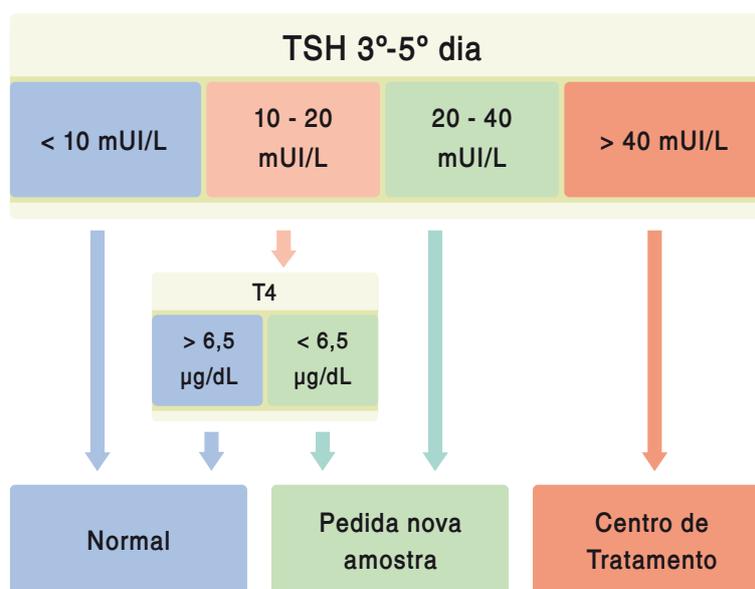


Figura 1 – Algoritmo utilizado no rastreio neonatal do Hipotiroidismo Congénito.

**Tabela 3** – Casos de Hipotiroidismo Congénito rastreados.

Caso/Sexo	Distrito/RA	Centro de Tratamento	TSH N: 0,1-10mU/L	T4 total N: 6,5-17,5µg/dL
1/M	Porto	H S João	215	1,2
2/F	Setúbal	H S Maria	240	1,9
3/F	Açores	H Horta	15,3/37,0	5,2/4,0
4/F	Viseu	H P Coimbra	206	1,2
5/M	Setúbal	H S Maria	587	0,8
6/F	Lisboa	H S Maria	47,9	9,7
7/M	Lisboa	H S Maria	71,2	5,4
8/F	Setúbal	H S Maria	19,9	6,7
9/M	Santarém	H S Maria	14,5/93,2	5,3/0,3
10/F	Lisboa	H S Maria	110	4,4
11/F	Aveiro	H P Coimbra	365	1,9
12/M	Porto	H S João	23,1/84,7	5,4/0,9
13/M	Porto	H S João	118	6,4
14/M	Lisboa	H S Maria	3,0/52,0	3,1
15/M	Lisboa	H S Maria	162	5,2
16/F	Madeira	H C Funchal	282	3,8
17/F	Lisboa	H S Maria	164	2,8
18/F	Santarém	H S Maria	168	1,8
19/F	Évora	H S Maria	92,0	5,4
20/M	Porto	H S João	28,6/66,5	4,6/2,8
21/F	Setúbal	H S Maria	262	2,2
22/F	Porto	H S João	132	4,5
23/M	Leiria	H S Maria	295	3,6
24/M	Paços de Ferreira	H S João	19,2/1,4	3,7/3,6
25/F	Lisboa	H S Maria	188	0,9
26/M	V. Castelo	H S João	342	1,6
27/F	Faro	H S Maria	19,7/69,3	7,6/3,1
28/M	Lisboa	H D Estefânia	19,9/141	5,5/3,3
29/F	Braga	H S João	242	1,8
30/F	Lisboa	H S Maria	115	4,7
31/M	Lisboa	H S Maria	135	2,2
32/F	Santarém	H S Maria	338	3,4
33/M	Lisboa	H S Maria	20,0/64,0	7,2/6,4



em que o valor de TSH estava elevado mas não justificava o envio imediato para Centro de Tratamento. Assim, temos por exemplo o caso nº 14 de um prematuro com 1155gr de peso que teve uma TSH inicial de 3mU/L e que repetiu o teste devido à sua prematuridade, revelando na segunda amostra um valor de TSH-52mU/L. Em 7 casos (8; 9; 14; 20; 24; 27; 28) só na amostra de repetição, após um valor inicial ligeiramente elevado de TSH (entre 10 e 40mU/L) é que o TSH se revelou suficientemente elevado para envio para Centro de Tratamento.

Ao contrário do ano anterior, em 2013 não se verificou uma prevalência significativa desta doença no sexo feminino (18/33). A distribuição dos casos

esteve de um modo geral de acordo com a densidade populacional no nosso país (Figura 2).

Faleceram dois dos casos identificados (nºs 4 e 23), devido a infeção respiratória (pneumonia vírica) e a grande prematuridade (29S e 1049gr), respetivamente.

Na altura da comunicação do resultado, a maioria dos doentes ainda estavam assintomáticos, à exceção do caso nº 5, internado no H. Setúbal por sepsis e icterícia, o caso nº 28, que era um recém-nascido com um onfalocelo, e o nº 32 que se encontrava hospitalizado no HSM com anemia, trombocitose e insuficiência renal.

Distrito	Nº Casos HC
Açores	1
Aveiro	1
Braga	2
Évora	1
Faro	1
Leiria	1
Lisboa	11
Madeira	1
Porto	6
Santarém	3
Setúbal	4
Viseu	1

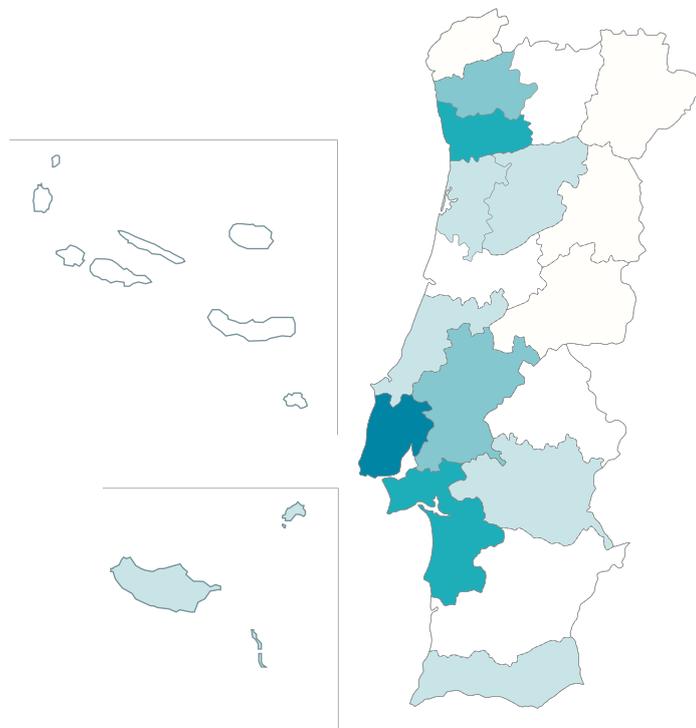


Figura 2 – Distribuição geográfica dos casos de Hipotireoidismo Congénito identificados.



Identificamos um caso com TSH de 50,9 mU/L e T4 total de 2,8 µg/dL, com encefalopatia hipóxico-isquémica grave, que foi transferido do H. Guimarães para o H. S. João para realização de hipotermia, tendo falecido ao 3º dia de vida. O aumento de TSH foi atribuído ao stress grave, não sendo este caso considerado de Hipotiroidismo Congénito.

Tivemos conhecimento de um caso em Setúbal de hipotiroidismo moderado identificado aos 8 meses aquando da investigação de um problema de obesidade, com valor de TSH de 6,39 mU/L no rastreio, que não ficou esclarecido se se trata de um falso negativo ou de um caso de hipotiroidismo secundário.

### 4.3 Doenças Hereditárias do Metabolismo (DHM)

Foram identificados 27 casos de Doenças Hereditárias do Metabolismo (DHM). A distribuição por distrito e por Centro de Tratamento dos casos de DHM está referida na [Tabela 4](#).

Os casos de PKU (nºs 1, 10 e 12) são bebés que inicialmente foram diagnosticados como hiperfenilalaninemias moderadas e que posteriormente, após diversificação da alimentação, atingiram valores de fenilalanina superiores a 6 mg/dL, tendo iniciado tratamento dietético.

Em quatro casos o RN já apresentava sintomatologia na altura da comunicação do resultado (nºs 2, 11, 14, 19 - grande prematuro - e 22 - falecido).

O caso nº 8 apresentou inicialmente um perfil de acilcarnitinas compatível com défice em VLCAD, mas na altura da confirmação, efetuada ainda no âmbito do rastreio neonatal, o perfil apresentado era de défice em MADD, o que o estudo genético viria a corroborar.

Salienta-se o caso nº 11, com um valor ao rastreio de C5 (isovalericarnitina) de 13 µM, e que entre o 4º e o 5º dia de vida apresentava recusa alimentar, perda ponderal e acidose metabólica. Este foi o primeiro caso diagnosticado em Portugal com uma forma neonatal de acidúria isovalérica.

Um caso com um perfil sugestivo de défice em MADD verificou-se posteriormente ser um falso positivo, devido a doença mitocondrial.

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.

O número de casos diagnosticados este ano foi bastante inferior ao do ano de 2012 e mesmo ao de anos anteriores. Este ano diagnosticamos 27 casos de DHM contra os 42 do ano anterior, ano em que este número foi inusitadamente elevado. Uma justificação pode ser o decréscimo da natalidade verificada, de cerca de 10%.

O resultado foi comunicado aos Centros de Tratamento para as Doenças Hereditárias do Metabolismo, em média, aos 10,3 dias de vida do bebé.



Tabela 4 – Casos de Doenças Hereditárias do Metabolismo (DHM) identificados no rastreio.

Caso	Patologia	Distrito/RA	C. Tratamento	Dia Início do Tratamento
1/F	PKU	Santarém	CH Lisboa Norte	-
2/F	3-OH-3MG	Lamego	CH S. João	10
3/F	CIT	Estremoz	CH Lisboa Norte	11
4/F	PKU	Figueira da Foz	CH Coimbra	8
5/M	PKU	Oliveira do Hospital	CH Coimbra	13
6/F	MAT	Funchal	CH Funchal	-
7/M	MCAD	Guimarães	CH Porto	10
8/M	MADD	Nogueira Regedoura	CH Gaia/Espinho	12
9/M	MCAD	Tosalinho	CH Lisboa Norte	10
10/F	PKU	Angra do Heroísmo	H Angra Heroísmo	-
11/F	IVA	Lisboa	CH Lisboa Norte	6
12/F	PKU	Tarouca	CH Porto	-
13/M	MCAD	Beja	CH Lisboa Norte	11
14/M	3OH3MG	Penafiel	CH Porto	6
15/F	MCAD	Alcobaça	CH Coimbra	16
16/M	MAT	Setúbal	CH Lisboa	-
17/F	MCAD	Faro	CH Lisboa Norte	8
18/M	MCAD	Abrantes/Santarém	CH Lisboa Norte	-
19/M	3OH3MG	Penafiel	CH Porto	10
20/F	MCAD	Paços de Ferreira	CH S. João	17
21/F	MAT	Mirandela	CH Porto	-
22/F	AMM (Mut-)	Santarém	CH Lisboa Norte	8
23/F	GLUTI	Braga	CH Porto	6
24/F	MCAD	Beja	CH Lisboa Norte	15
25/F	MCAD	Beja	CH Lisboa Norte	12
26/F	PKU	Almada/Setubal	CH Lisboa Norte	13
27/M	HPhe	Portalegre	CH Lisboa Norte	-

#### 4.4 Apreciação global

Os casos confirmados assim como o respetivo Centros de Tratamento estão referidos na [Tabela 5](#).

Com base nestes resultados, foram calculadas as incidências anuais ([Tabela 6](#)).

A idade de início de tratamento está diretamente relacionada com a idade na altura da colheita da

amostra de sangue e com a eficiência do rastreio, sendo por isso um indicador muito importante num programa de rastreio neonatal. Este ano a comunicação global dos casos positivos deu-se, em média, aos 10,1 dias de vida do bebé.



Tabela 5– Distribuição global dos casos por local de tratamento.

Doença	Nº casos	Local de tratamento				
		Porto	Lisboa	Coimbra	Madeira	Açores
Hipotiroidismo Congénito	33	8	21	2	1	1
Doenças Hereditárias do Metabolismo	27	9	13	3	1	1
TOTAL	60	17	34	5	2	2

Tabela 6– Incidências anuais do Hipotiroidismo Congénito e das 24 Doenças Hereditárias do Metabolismo rastreadas.

RN estudados em 2013	Doença	Nº de casos	Incidências
82.571	Hipotiroidismo Congénito (HC)	33	1:2.502
82.571	Doenças Hereditárias do Metabolismo (DHM)	27	1:3.058

A idade do recém-nascido na altura da colheita cumpre na grande maioria dos casos o recomendado, mantendo-se a colheita entre o 4º e o 6º dia de vida, notando-se mesmo um ligeiro decréscimo

nas colheitas para lá do 7º dia (Figura 3). A colheita devia ser idealmente efetuada ao 3ª dia de vida para que o diagnóstico fosse tão precoce quanto possível.

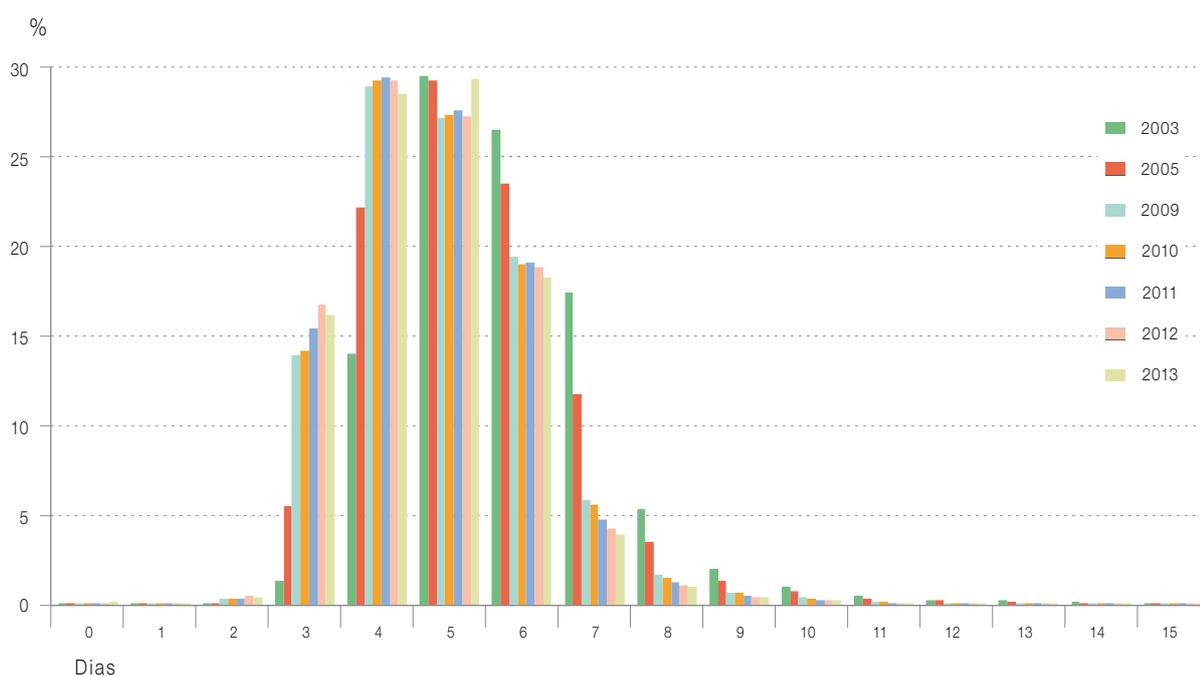


Figura 3 – Idade do recém-nascido na altura da colheita.



Na Figura 4 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, ou não assegurando o envio, que é deixado ao cuidado dos pais. Este facto tem sido referido nos relatórios anteriores, e já foi comunicado às ARS.

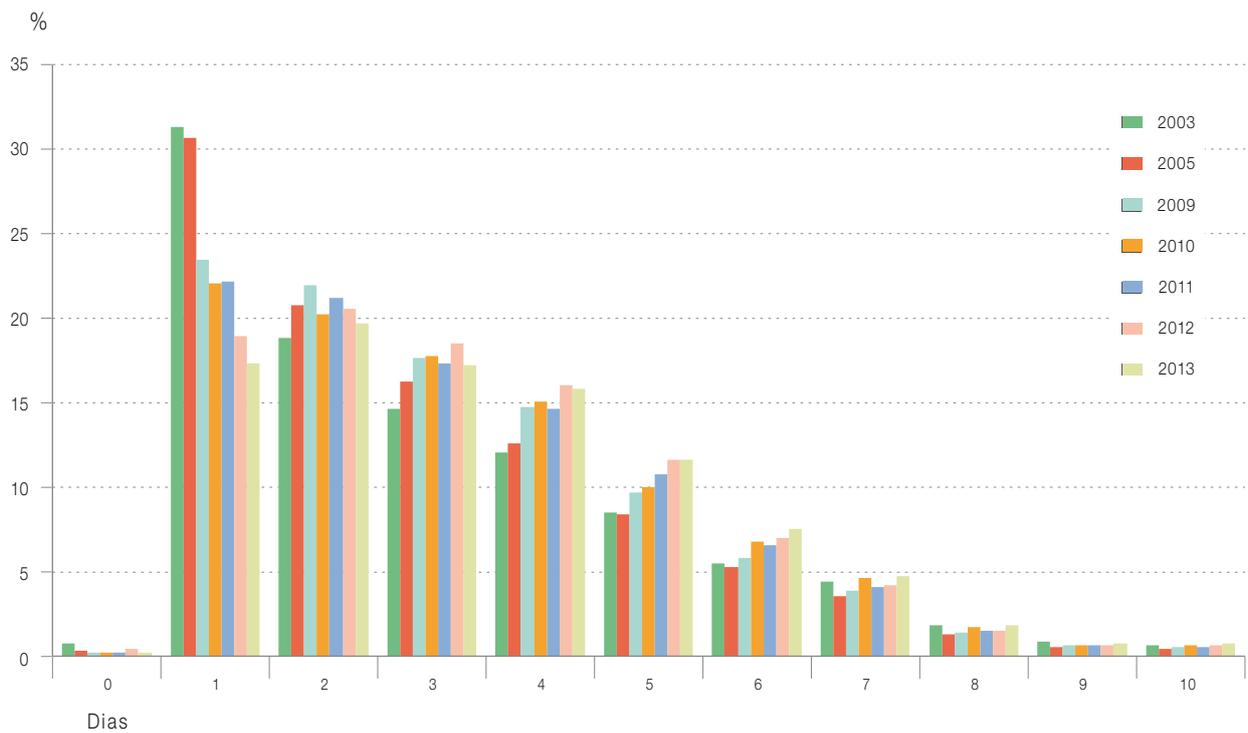


Figura 4 – Número de dias decorridos desde a colheita até à recepção no secretariado da URN.



A **Figura 5** representa a média das idades dos recém-nascidos (em dias) 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 re-

comendada 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.

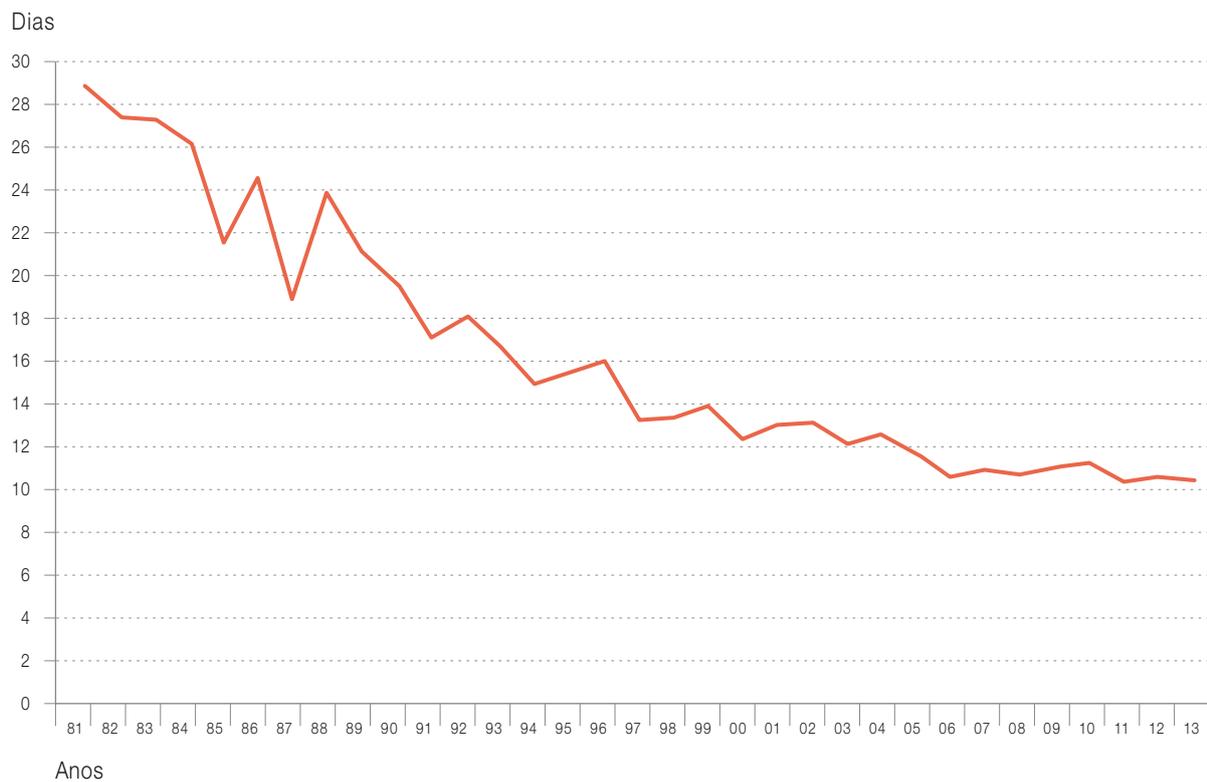


Figura 5 – Média da idade do RN na altura da comunicação de resultados positivos [1981-2013].



A Figura 6 representa os valores de TSH encontrados nos casos de Hipotiroidismo Cong6nito e de Hipotiroidismo transit6rio. Em todos os casos

de hipotiroidismo transit6rio o TSH n6o ultrapassou o valor de 30mU/L, correspondendo a maioria destes casos a beb6s prematuros.

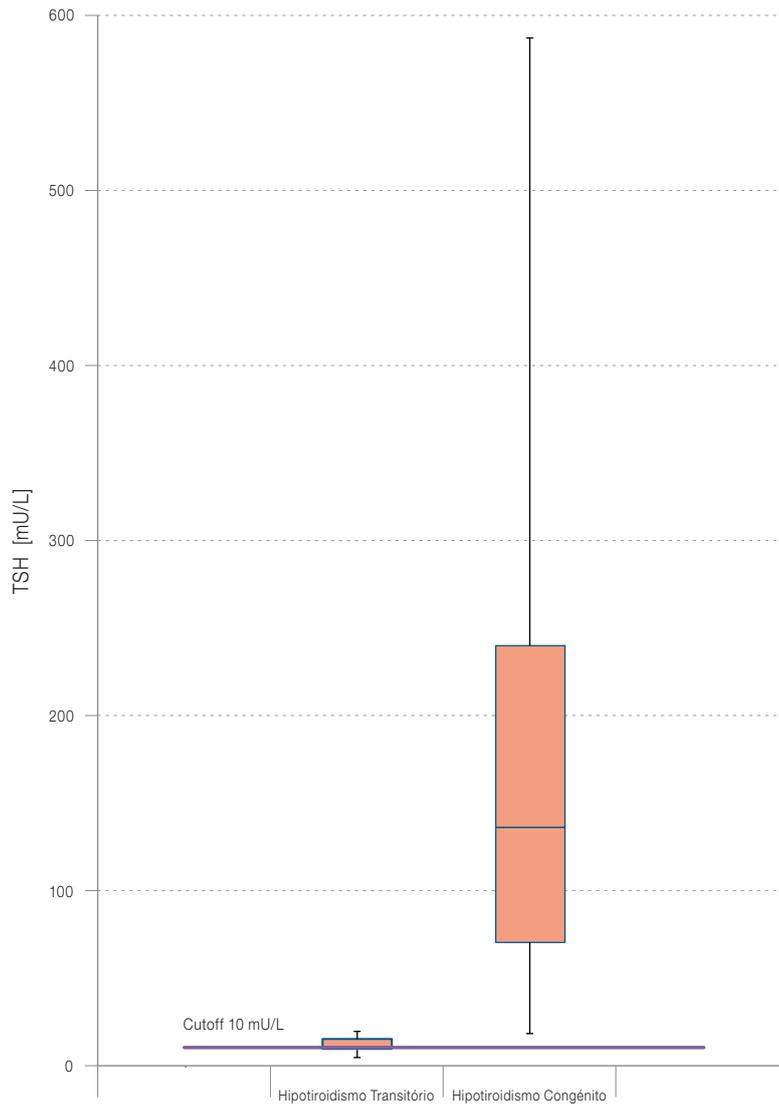


Figura 6 – Valores de TSH encontrados nos casos de Hipotiroidismo Cong6nito e de Hipotiroidismo transit6rio.



Para além das amostras de rastreio foram recebidas mais 1.070 amostras referentes a repetições solicitadas pelos motivos referidos na Tabela 7 e cuja distribuição ao longo dos meses está referida na Figura 7.

Cerca de metade destas amostras referem-se a bebés prematuros que segundo o nosso protocolo devem efetuar uma primeira colheita como

habitualmente entre o 3º e o 6º dia de vida e uma segunda colheita após 2 semanas, para avaliação da TSH.

As amostras inadequadas englobam aquelas em que o sangue é insuficiente para análise ou em que algo aconteceu durante o acondicionamento ou o seu transporte.

Tabela 7 – Total de testes de rastreio realizados durante 2013.

Total de testes de rastreio	Motivos das Repetições					Total de amostras analisadas
	Amostras inadequadas	DHM	DHM	Prematuridade	Outras situações	
7.208	19	15	7	13	3	7.265
6.321	23	18	8	19	3	6.392
6.024	16	14	6	19	3	6.082
6.899	26	8	10	39	3	6.985
7.277	21	18	8	50	5	7.379
6.062	26	13	5	52	5	6.163
7.510	14	10	4	44	4	7.586
7.026	10	15	2	67	2	7.122
7.269	21	17	10	57	3	7.377
7.778	32	14	10	69	4	7.907
6.352	32	6	9	43	1	6.443
6.845	34	12	8	32	9	6.940
82.571	274	160	87	504	45	83.641

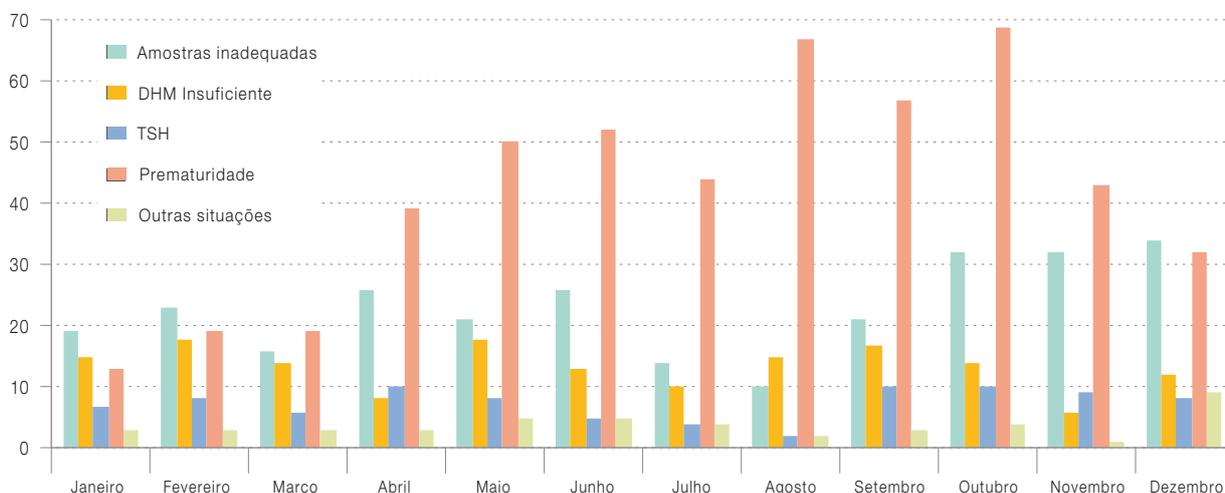


Figura 7 – Distribuição das repetições ao longo do ano (2013).

5

# \_Conclusões

---



### 5.1 Eficácia e evolução dos Indicadores do Programa

O PNDP foi iniciado em 1979/1980 e a partir de 1984 já eram estudados mais de 100.000 recém-nascidos por ano. Este patamar manteve-se durante muitos anos, tendo mesmo no ano 2000

havido um ligeiro aumento (118.577 testes). Em 2009 registou-se um ligeiro decréscimo (99.787 testes), mas foi em 2011 que se verificou uma descida significativa (97.116 testes), que se acentuou em 2012 e em 2013 (Figura 8).

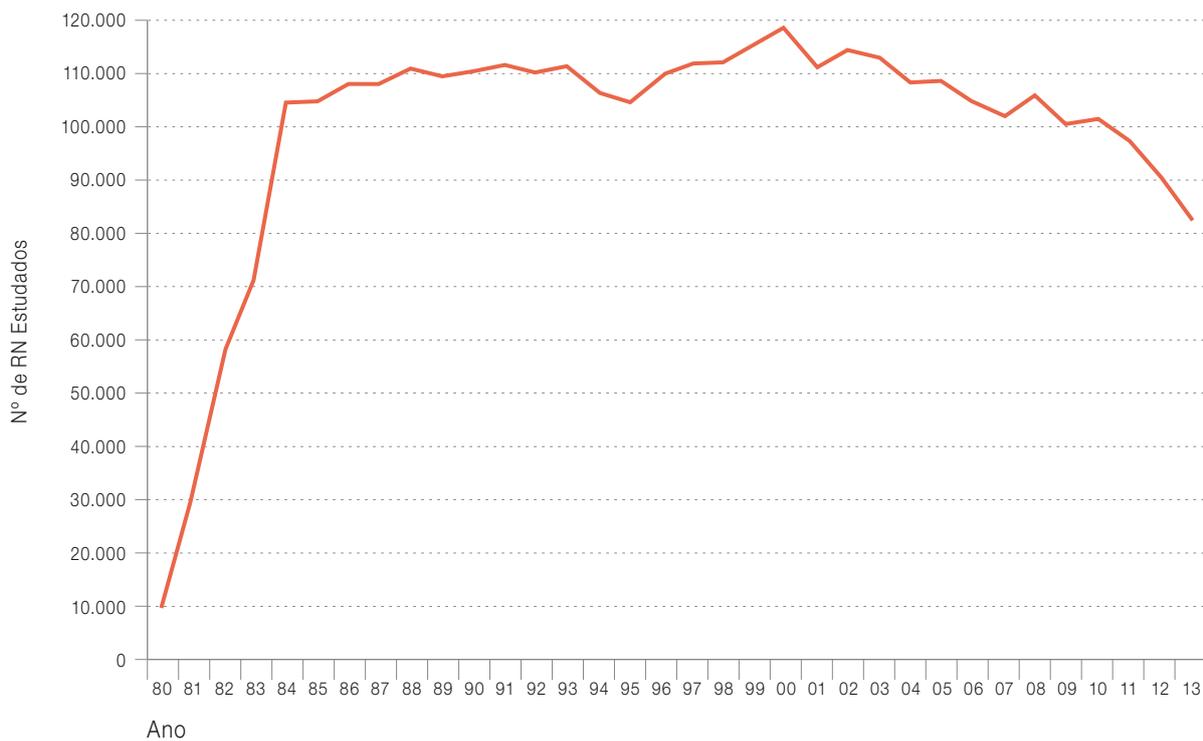


Figura 8 – Número de recém-nascidos estudados desde o início do PNDP (1981-2013).



Um dos indicadores mais importantes de um Programa de Rastreio Neonatal, que deve ser universal, é a taxa de cobertura, que deve estar próxima dos 100%. O PNDP aproximou-se muito rapidamente deste objetivo, sendo de salientar que em

1984 já efetuava a cobertura de cerca de 75% dos recém-nascidos e em 1990 atingiu os 95%, o que representa um resultado muito satisfatório (Figura 9).

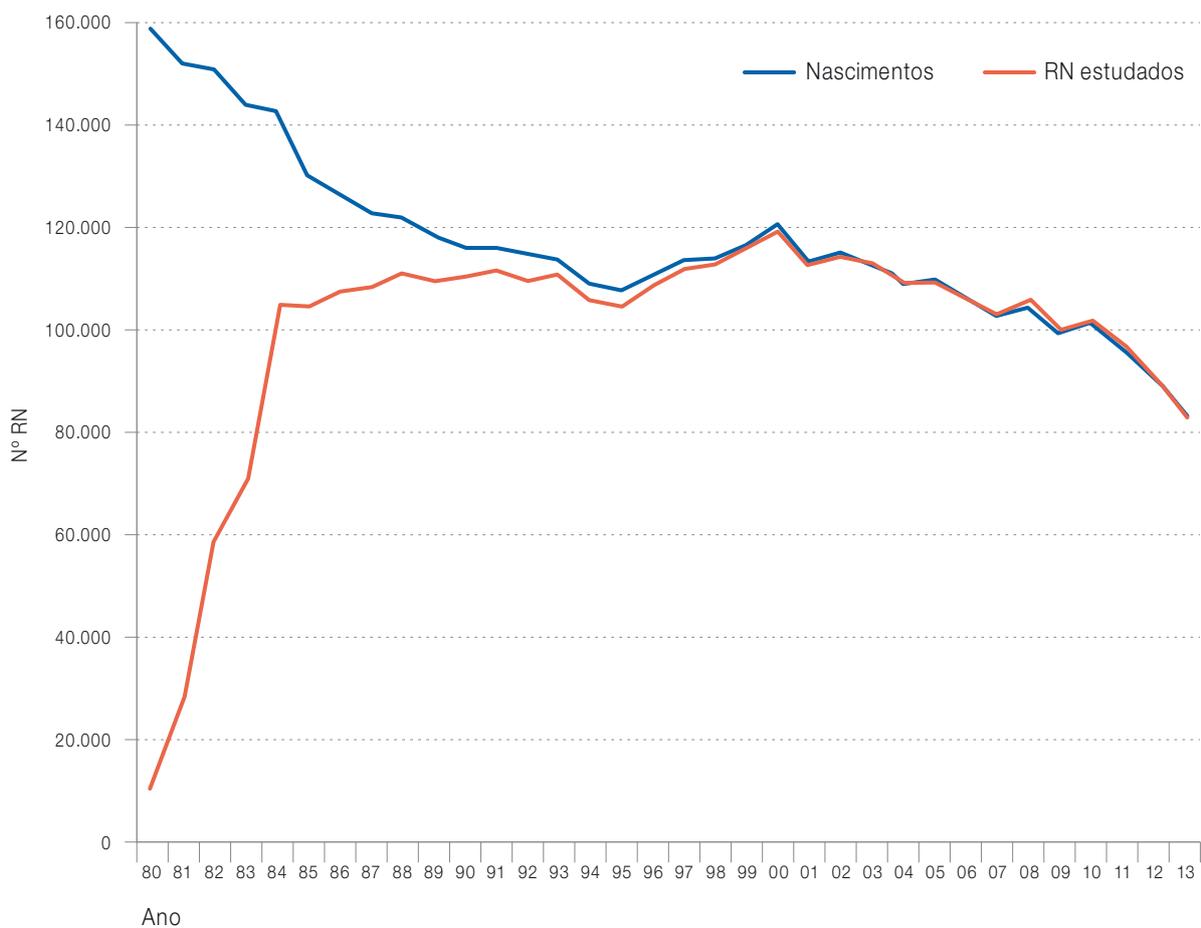


Figura 9 – Número de nascimentos e de RN estudados desde o início do PNDP.



É notória nesta tabela 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 cinco anos (Tabela 8).

Tabela 8 – Evolução de alguns indicadores do PNDP desde 2009-2013.

Indicadores do PNDP	2009	2010	2011	2012	2012
Recém-nascidos rastreados	99.809	101.773	97.116	90.112	82.571
Casos detetados	93	80	75	79	60
Amostras analisadas	103.156	105.753	102.419	91.489	83.641
% de fichas recebidas no dia seguinte à colheita	23%	22%	20%	19%	17%
Média da idade do recém-nascido na altura da comunicação do resultado positivo	10,2	10,3	10,0	10,1	10,1

A campanha 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 atingiu-se as 44.020 visualizações para um total de 82.567 recém-nascidos estudados, o que significa que cerca de 53,3% dos pais já recorrem a este canal de informação (Figura 10).

Em 2013 o número de visualizações do resultado na internet pelos pais diminuiu em termos absolutos devido à baixa de natalidade registada, mas em percentagem manteve-se sensivelmente igual aos anos anteriores.

Desde o início do programa, rastream-se 1.724 casos positivos.

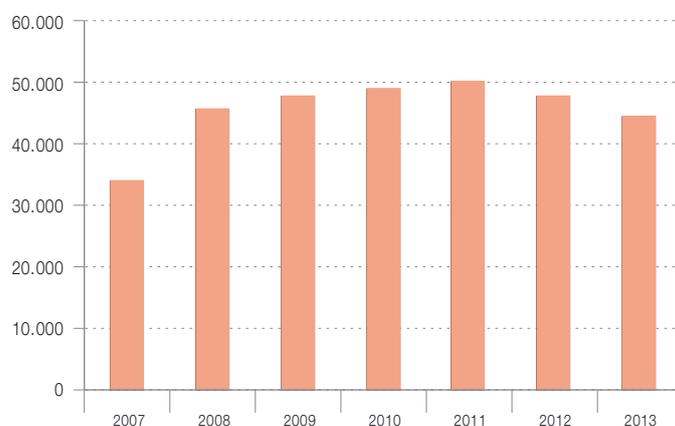


Figura 10 – Percentagem de consultas de resultados na internet em relação ao número total de recém-nascidos.



Na **Tabela 9** está referido o número de casos de PKU e de HC separadamente, atendendo a que o número de recém-nascidos rastreados para cada uma destas patologias é significativamente diferen-

te, devido ao seu início em anos anteriores: 1979 para a PKU e 1981 para o HC, e 2004 para as restantes patologias.

**Tabela 9** – Incidência do HC e da PKU desde o início do rastreio.

Doenças rastreadas	RN estudados	Casos positivos	Incidência
Fenilcetonúria - PKU 1979 – 2013	3.374.671	324	1 : 10.415
Hipotiroidismo Congénito - HC 1981 – 2013	3.342.429	1.123	1 : 2.976

Na **Tabela 10** estão contabilizados os casos de Doenças Hereditárias do Metabolismo rastreados e confirmados de outubro de 2004 até finais de 2013.

A Incidência da PKU referida nesta tabela é ligeiramente diferente da supracitada devido, em parte, a que com a utilização da espectrometria de massa em *tandem* (ms/ms) é possível separar os casos de Hiperfenilalaninemia persistente, dos de PKU moderada.

Nos últimos anos, as Hiperfenilalaninemias 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 diversificação da alimentação no lactente. Se se tratar de um bebé do sexo feminino este controlo será efetuado anualmente até à idade adulta.

Ao analisar a tabela constata-se 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: 2 378 RN.



Tabela 10 – Incidência das DHM rastreadas desde outubro de 2004 até dezembro de 2013.

Doenças Hereditárias do Metabolismo	Nº doentes	Incidência
<b>Aminoacidopatias</b>	127	1: 6 460
Fenilcetonúria (PKU)	65	1: 12 622
Hiperfenilalaninemia/DHPR	20	1: 41 022
Leucinoze (MSUD)	4	1: 205 108
Tirosinemia tipo I (Tyr I)	6	1: 136 739
Tirosinemia tipo II/III (Tyr II/III)	1	1: 820 433
Homocistinúria clássica (Hcy)	2	1: 410 217
Deficiência em metionina adenosiltransferase II/III (MAT II/III)	29	1: 28 291
<b>Doenças do ciclo da ureia</b>	17	1: 48 260
Citrulinemia tipo I (Cit I)	9	1: 91 159
Acidúria argininosuccinica (AAS)	2	1: 410 217
Argininemia (Arg)	5	1: 164 087
<b>Acidúrias orgânicas</b>	67	1: 12 245
3-Metilcrotonilglicinúria (3-MCC)	23	1: 35 671
Acidúria Isovalérica (IVA)	4	1: 205 108
Deficiência em holocarboxilase sintetase (Def. HCS)	2	1: 410 217
Acidúria propiónica (PA)	3	1: 273 478
Acidúria metilmalónica tipo mut- (MMA mut-)	4	1: 205 108
Acidúria glutárica tipo I (GAI)	12	1: 68 369
Acidúria metilmalónica tipo Cbl C/D (Cbl C/D)	9	1: 91 159
Acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica (3-HMG)	8	1: 102 554
Acidúria malónica (MA)	1	1: 820 433
<b>Défices da <math>\beta</math>-oxidação mitocondrial dos ácidos gordos</b>	134	1: 6 122
Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Média (MCAD)	98	1: 8 372
Deficiência da Desidrogenase de 3-Hidroxi-Acil-CoA de Cadeia Longa (LCHAD)	7	1: 117 205
Deficiência Múltipla das Acil-CoA Desidrogenases dos Ácidos Gordos (MADD)	5	1: 164 087
Deficiência primária em carnitina (CUD)	8	1: 102 554
Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Muito Longa (VLCAD)	8	1: 102 554
Deficiência da Carnitina-Palmitoil Transferase I (CPT I)	2	1: 410 217
Deficiência da Carnitina-Palmitoil Transferase I (CPT II)	3	1: 273 478
Deficiência da Desidrogenase de 3- Hidroxi-Acil-CoA de Cadeia Curta (SCHAD)	2	1: 410 217
<b>Total</b>	<b>345</b>	<b>1: 2 378</b>



## 5.2 Avaliação dos níveis de analítica do rastreio neonatal de doenças metabólicas

No sentido de avaliar os níveis de performance analítica do rastreio neonatal de doenças metabólicas (Laboratory Quality Improvement Collaborative Project NBS by MS/MS - [www.region4genetics.org](http://www.region4genetics.org)), no período 2005-2013, foram definidos objetivos numéricos para vários indicadores nomeadamente para a incidência ao nascimento conjunta, o valor preditivo positivo e a taxa de falsos positivos (Rinaldo P, Zafari S, Tortorelli S, Matern D. Making the case for objective performance metrics in newborn screening by tandem mass spectrometry. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2006;12(4):255-61).

Registaram-se 1.533 falsos positivos, sendo a sensibilidade de 99,42% e a especificidade de 99,81%.

Da análise dos indicadores da **Tabela 11**, verifica-se que, e apesar da muito satisfatória taxa de falsos positivos, o valor preditivo positivo apresenta-se um pouco abaixo do ideal. No sentido de melhorar este indicador e consequentemente o valor do programa, tem sido apresentada a proposta de atualização tecnológica da Unidade de Rastreio Neonatal, nomeadamente através substituição dos espectrómetros de massa em *tandem* por aparelhos novos, que possibilitem a implementação de testes de segundo nível *second-tier tests*".

**Tabela 11** – Indicadores do rastreio neonatal de Doenças Hereditárias do Metabolismo por espectrometria de massa em *tandem* em 820.433 recém-nascidos estudados.

	PNDP 2005-2013	Rinaldo P. <i>et al</i> 2006
Incidência ao nascimento conjunta	1:2.378	>1:3.000
Valor preditivo positivo (PPV)	18%	>20%
Taxa de falsos positivos ( <i>recall rate</i> )	0,19%	<0,30%

**Conclusão:** desde o início do PNDP foram rastreados 3.374.671 RN e identificados 1.123 casos de Hipotiroidismo Congénito, 324 casos de Fenilcetonúria e 280 casos de outras Doenças Hereditárias do Metabolismo, perfazendo um total de 1.727 casos positivos.

6

# \_Nota final

---



O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce, não obstante as dificuldades conjunturais que o país atravessa, manteve em 2013 os indicadores de excelência que desde cedo o caracterizaram, e que lhe dá uma posição de relevo no panorama europeu e mesmo mundial. Algumas dificuldades sentidas, por envelhecimento e desgaste dos equipamentos instalados, nomeadamente de espetrometria de massa, cuja renovação tem sido prejudicada pelas fortes restrições ao investimento resultantes da longa crise financeira que o país atravessa, foram superadas com grande empenho de técnicos e responsáveis de todos os níveis da instituição, a quem deixamos um muito obrigado. Essas dificuldades, no entanto, não tiveram o impacto negativo que se poderia reear em larga medida devido à menor pressão sobre o rastreio consequente à dramática diminuição da natalidade verificada, e mantêm-se uma das principais preocupações para o futuro, procurando esta Comissão ativamente soluções, para o que tem podido contar com o apoio do Conselho Diretivo do INSA.

Finalizamos com uma nota de otimismo. O PNDP mantém uma trajetória e um dinamismo com que não podemos deixar de nos congratular, de que são sinais, para além dos indicadores de eficácia clínica e epidemiológica, o elevado nível da produção científica, a implementação de normas in-

ternacionais de qualidade e o alargamento do rastreio a novas entidades nosológicas, depositando esta Comissão grandes esperanças no sucesso do programa de rastreio da Fibrose Quística que agora se iniciou.

Como é justo, queremos mais uma vez agradecer a todos os colaboradores, amigos e simples simpatizantes, dentro e fora do INSA, que compreendem a importância da nossa missão e nos tem ajudado a levar a bom porto este empreendimento, para bem de todos.

Laura Vilarinho  
Luísa Diogo  
Paulo Pinho e Costa

A Comissão Executiva do PNDP

7

# **\_Publicações científicas**

---



- J Rivera I, Leandro P, Lichter-Konecki U, Tavares de Almeida I, 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, p. 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.ª 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, Locattelli M, Santorelli FM, Uziel G, Vilarinho L, Dionisi-Vici C "Spectrum of MMACHC mutations on italian and portuguese patients with combined methylmalonic aciduria and homocystinuria, cbIC type" Mol. Genet. Metab. 2008, 93:475-80
- Quental S, Macedo-Ribeiro S, Matos R, Vilarinho L, Martins E, Teles EL, Rodrigues E, Diogo L, Garcia P, Eusébio S, Gaspar A, Sequeira S, Furtado F, Lança I, Amorim A, Prata MJ "Molecular and structural analyses of maple syrup urine disease and identification of a founder mutation in a portuguese-gypsy community" Mol. Genet. Metab. 2008, 94:148-56
- Alfaro M, Simão C, Campos T, Madeira M e Almeida M "Hipotiroidismo e insuficiência renal terminal no período neonatal" Acta Med. Port. 2008, 21:379-82
- Rocha J, Diogo L, Cabral A, Almeida M "Consenso para o tratamento nutricional das Acidúrias Isovalérica, Propiónica e Metilmalónica" Acta Ped, Port. 2008, 39(1):30-40
- Almeida M "O tratamento das doenças metabólicas requer um trabalho multidisciplinar." Nutri News 2008, 7:1
- Quental S, Gusmão A, Rodriguez-Pombo P, Ugarte M, Vilarinho L, Amorim A, Prata MJ "Revisiting MSUD in Portuguese Gypsies: evidence for a founder mutation and for a mutational hotspot within the BCKDHA gene" Ann. Hum. Genet. 2009, 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 “Hipotiroxinemia em recém-nascidos pré-termo” *Acta Pediatr. Port.*, 2010;41(3):117-21

Quental S, Vilarinho L, Martins E, Leão Teles E, Rodrigues E, Diogo L, Garcia P, Eusébio F, Gaspar A, Sequeira S, Amorim A, Prata MJ “Incidence of maple syrup urine disease in Portugal” *Mol. Genet. Metab.*, 2010 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, et al. “Clinical validation of cut-off target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: A worldwide collaborative Project” *Genet. in Med.* 2011,13(3),230-54

Martins E, Cardoso ML, Rodrigues E, Barbot C, Ramos A, Bennett M, Leão Teles E, Vilarinho L “Short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: the clinical relevance of an early diagnosis and report of four new cases” *J. 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, Urreizti 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, Selterlin MA, Stanley EL, Hietala A, McCann M, Campbell C, Hopkins PV, de Sain-Van der Velden MG, Elvers B, Morrissey MA, Sunny S, Knoll D, Webster D, Frazier DM, McClure JD, Sesser DE, Willis SA, Rocha H, Vilarinho L, John C, Lim J, Caldwell SG, Tomashits K, Castiñeiras Ramos DE, Cocho de Juan JA, Rueda Fernández I, Yahyaoui Macias 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.

Santos Silva E, Cardoso ML, Vilarinho L, Medina M, Barbot C, Martins E, Liver Transplantation Prevents Progressive Neurological Impairment in Argininemia. *J Inherit Metab Dis.* 2013 (Jan);doi 10.1007/8904\_2013\_218

Ventura FV; Leandro P; Luz A; Rivera IA; Silva MF; Ramos R; Rocha H; Lopes A; Fonseca H; Gaspar A; Diogo L; Martins E; Leão-Teles E; Vilarinho L; Tavares de Almeida I. Retrospective study of the médium-chain acyl-coA dehydrogenase deficiency in Portugal. *Clin Genet* 2013 Jul 6.doi 10111/cge.12227.

Ferreira F; Esteves S; Almeida LS; Gaspar A; da Costa C; Janeiro P; Bandeira A; Martins E; Teles EL; Garcia P; Azevedo L; Vilarinho L. Trimethylaminuria (fish odor syndrome): genotype

characterization among Portuguese patients. *Gene* 2013 Sep 15; 527 (1): 366-70.

Maria Luz Couce , Paula Sánchez-Pintos, Luisa Diogo, Elisa Leão-Teles, Esmeralda Martins, Helena Santos Maria Amor Bueno,Carmen Delgado-Pecellín, Daisy E Castiñeiras

José A Cocho, Judit García-Villoria, Antonia Ribes, José M Fraga, Hugo Rocha. Newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: regional experience and high incidence of carnitine deficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013, 8:102 doi:10.1186/1750-1172-8-102

Antunes AP, Nogueira C, Rocha H, Vilarinho L, and Evangelista T. Intermittent Rhabdomyolysis With Adult Onset Associated With a Mutation in the ACADVL Gene . *J Clin Neuromuscul Dis.* 2013 Dec;15(2):69-72. doi: 10.1097/CND.000000000000012

Oliveira SF, Pinho L, Rocha H, Nogueira C, Vilarinho L, Dinis MJ, Silva C. Rhabdomyolysis as a presenting manifestation of very long-chain acyl-coenzyme a dehydrogenase deficiency. *Clin Pract.* 2013 Aug 6;3(2):e22. doi: 10.4081/cp.2013.e22.

Pinho e Costa P, Vilarinho L. O reflexo das modificações demográficas recentes na evolução do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce. *Boletim Epidemiológico Observações.* 2013 outubro-dezembro;2(6):8

# 8

## \_anexos

**Anexo 1** – Despacho nº 752/2010, de 12 de janeiro - Aprovação do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce.

**Anexo 2** – Despacho nº 4502/2012, de 29 de março - Nomeação dos Órgãos de Coordenação do PNDP.

**Anexo 3** – Decreto-Lei nº 68/2013, de 17 de maio - Integração do Centro de Genética Médica Doutor Jacinto de Magalhães no Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.

**Anexo 4** – Sumário da apresentação clínica e bioquímica das doenças rastreadas.

**Anexo 5** – Programa da Formação “Um dia com o Diagnóstico Precoce”.

**Anexo 6** – Programa do I Curso de Rastreio, Diagnóstico e Investigação das Doenças Hereditárias do Metabolismo.

**Anexo 7** - Despacho nº 25822/2005, de 15 de dezembro - Determinação de que os produtos dietéticos destinados aos doentes afectados de erros congénitos do metabolismo sejam dispensados com a comparticipação de 100% desde que sejam prescritos no Instituto de Genética Médica Doutor Jacinto de Magalhães ou nos centros de tratamento dos hospitais protocolados com o referido Instituto.

**Anexo 8** – Despacho nº 4326/2008, de 19 de fevereiro - Alteração os centros de tratamento dos hospitais identificados no despacho nº 25 822/2005.



## Anexo 1 – Despacho que aprova o 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 – Integração do Centro de Genética Médica no Centro Hospitalar do Porto

### MINISTÉRIO DA SAÚDE

#### Decreto-Lei n.º 68/2013 <sup>1</sup>

de 17 de maio

O Decreto-Lei n.º 27/2012, de 8 de fevereiro, qualificou o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P., doravante designado por INSA, I.P., como laboratório do Estado no sector da saúde, laboratório nacional de referência e observatório nacional de saúde, definindo -lhe como missão contribuir para a obtenção de ganhos em saúde pública através da prossecução de atividades de investigação e desenvolvimento tecnológico, atividade laboratorial de referência, observação da saúde e vigilância epidemiológica, bem como pela coordenação da avaliação externa da qualidade laboratorial, difusão da cultura científica e pelo fomento da capacitação e formação dos recursos.

O mesmo diploma determinou que o Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães se mantinha, transitoriamente, até 31 de dezembro de 2012, com a natureza de serviço desconcentrado do INSA, I.P.

Nos termos da Portaria n.º 162/2012, de 22 de maio, o Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães manteve as competências fixadas no n.º 3 do artigo 61.º do Regulamento anexo ao Despacho Normativo n.º 15/2009, de 25 de março de 2009, publicado no *Diário da República*, 2.ª série, n.º 68, de 7 de abril de 2009.

No contexto de racionalização e maximização dos recursos disponíveis, promove -se a especialização da atividade das entidades que prosseguem atribuições do Ministério da Saúde, reforçando o desenvolvimento das suas competências, por oposição a um modelo de dispersão de competências por várias entidades.

O Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães do INSA, I.P., desenvolve funções ao nível laboratorial e no âmbito da genética clínica, através da prevenção, diagnóstico e assistência diferenciada no tratamento e seguimento de doenças genéticas, assim como investigação direcionada para ganhos na saúde. Promove ainda o ensino pré e pós graduado e a realização de diversas ações de divulgação de cultura científica.

Por seu turno, o Centro Hospitalar do Porto, E.P.E., criado pelo Decreto-Lei n.º 326/2007, de 28 de setembro, alterado pelo Decreto-Lei n.º 30/2011, de 2 de março, é um hospital central e escolar que visa a excelência em todas as suas atividades, numa perspetiva global e integrada da saúde. Centra-se na prestação de cuidados que melhorem a saúde dos doentes e da população, em atividades de elevada diferenciação e no apoio e articulação com as restantes instituições de saúde. Privilegia e valoriza o ensino pré e pós graduado e incentiva a investigação com o objetivo de contribuir para o desenvolvimento da ciência e tecnologia da saúde.

Assim, impõe -se a adoção de uma solução que permita uma maior eficiência, designadamente, através da centralização de serviços que visam a prossecução de objetivos comuns, com vista à racionalização dos meios existentes

<sup>1</sup> Publicado no *Diário da República*, 1.ª série — N.º 95 — 17 de maio de 2013, p. 2958-60.



e à obtenção de uma gestão mais coerente, integrada, eficiente e eficaz na utilização de recursos e de ganhos de qualidade.

Neste contexto, procede -se à transferência de competências do INSA, I.P., exercidas pelo Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães no âmbito dos laboratórios de unidades do Departamento de Genética do INSA, I.P., para o Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.

Assim:

Nos termos da alínea a) do n.º 1 do artigo 198.º da Constituição, o Governo decreta o seguinte:

#### Artigo 1.º

##### Objeto

O presente decreto -lei procede à transferência de competências do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P. (INSA, I.P.), exercidas pelo Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães daquele instituto, para o Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.

#### Artigo 2.º

##### Transferência de competências

As competências do INSA, I.P., exercidas pelo Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães no âmbito dos laboratórios da Unidade de Citogenética, da Unidade de Genética Médica, da Unidade de Genética Molecular e da Unidade de Bioquímica Genética, com exceção do laboratório de Biologia Clínica desta Unidade, do Departamento de Genética do INSA, I.P., bem como dos respetivos núcleos de apoio, são transferidas para o Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.

#### Artigo 3.º

##### Sucessão

1 — O Centro Hospitalar do Porto, E.P.E., sucede nas competências do INSA, I.P., identificadas nos termos do artigo anterior, bem como nos direitos e nas obrigações delas decorrentes, assumindo todas as posições jurídicas de que aquele Instituto seja titular.

2 — As instalações ocupadas, à data da entrada em vigor do presente decreto -lei, pelo Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães do INSA, I.P., na Praça Pedro Nunes n.ºs 68, 74 e 88, no Porto, são transferidas para o Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.

3 — O presente decreto -lei constitui título bastante para todos os efeitos legais, designadamente os de registo, sem prejuízo de a transferência da propriedade dos imóveis referidos no número anterior apenas poder operar após o seu registo a favor do INSA, I.P., junto da competente conservatória do registo predial.



#### Artigo 4.º

##### Processo

O processo de reestruturação previsto no presente decreto-lei rege -se pelo disposto no Decreto-Lei n.º 200/2006, de 25 de outubro.

#### Artigo 5.º

##### Transição de trabalhadores

1 — A transição dos trabalhadores do INSA, I.P., efetua-se nos termos do artigo 45.º da Lei n.º 53/2006, de 7 de dezembro, alterada pelas Leis n.ºs 11/2008, de 20 de fevereiro, 64-A/2008, de 31 de dezembro, e n.º 64 -B/2011, de 30 de dezembro, constituindo critério geral e abstrato de seleção o exercício de funções no Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães correspondentes às competências previstas no artigo 2.º

2 — Os trabalhadores que, de acordo com o disposto no n.º 4 do artigo 45.º da Lei n.º 53/2006, de 7 de dezembro, alterada pelas Leis n.ºs 11/2008, de 20 de fevereiro, 64 -A/2008, de 31 de dezembro, e n.º 64 -B/2011, de 30 de dezembro, optarem pela celebração de contrato de trabalho com o Centro Hospitalar do Porto, E.P.E., nos termos do Código do Trabalho e demais legislação laboral, não estão sujeitos ao período experimental.

#### Artigo 6.º

##### Produção de efeitos

O presente diploma reporta os seus efeitos a 1 de janeiro de 2013, iniciando-se o correspondente processo de reorganização na data da entrada em vigor do presente decreto-lei.

#### Artigo 7.º

##### Entrada em vigor

O presente decreto-lei entra em vigor no dia seguinte ao da sua publicação.

Visto e aprovado em Conselho de Ministros de 4 de abril de 2013. — *Pedro Passos Coelho* — *Vítor Louçã Rabaça Gaspar* — *Paulo José de Ribeiro Moita de Macedo*.

Promulgado em 10 de maio de 2013.

Publique-se.

O Presidente da República, *ANÍBAL CAVACO SILVA*.

Referendado em 15 de maio de 2013.

O Primeiro-Ministro, *Pedro Passos Coelho*.



## Anexo 4 – Sumário da apresentação clínica e bioquímica das doenças rastreadas

A

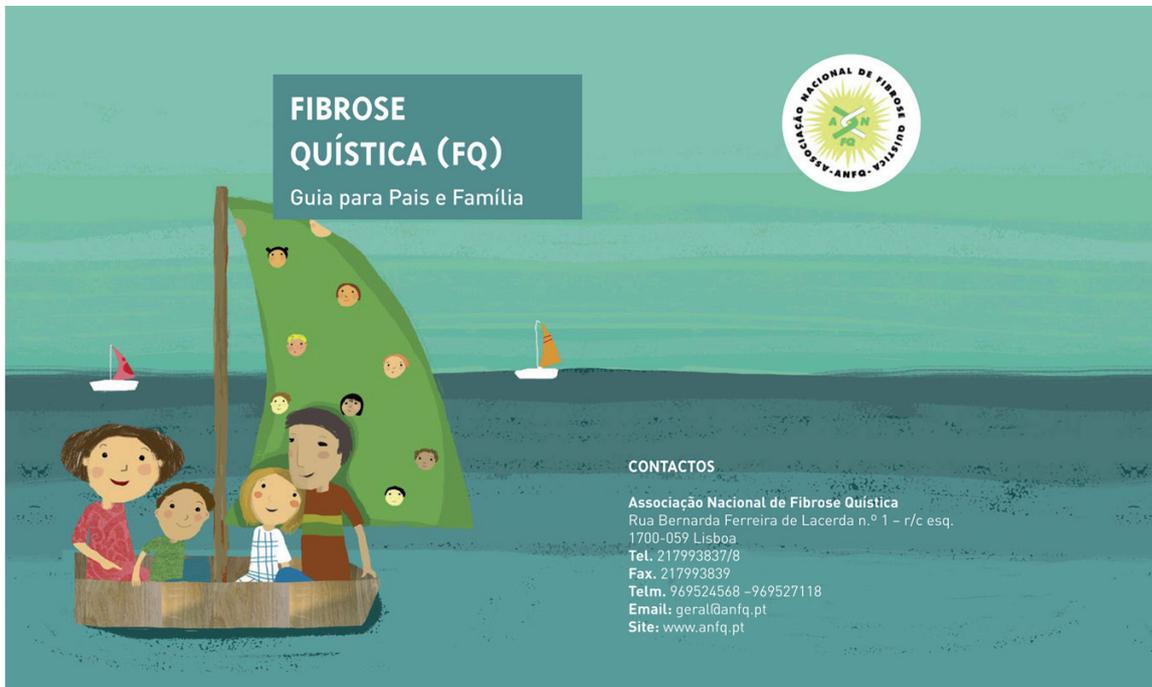
Table 1 Decision criteria and confirmatory analyses for disorders detected by expanded neonatal screening with MS/MS

Disorder	Positive screening criteria	Confirmatory analysis
Phenylketonuria (PKU)/ hyperphenylalaninaemia (HPA)	Phe (>150µM) and Phe/Tyr (>1.5)	PKU: Phe > 360µM; HPA: Phe> 150µM and <360µM
Maple syrup urine disease	XLeu (>342µM) and Val (>350µM)	Plasma amino acids and presence of alloisoleucine; molecular analysis
Tyrosinaemia type I	Tyr (>250µM) and positive succinylacetone test	Succinylacetone in urine and molecular analysis
Tyrosinaemia type II	Tyr (>450µM)	Molecular analysis
Homocystinuria (CBS deficiency)	Met (>50µM)	Total homocysteine in plasma elevated; molecular analysis
Methionine adenosyltransferase deficiency	Met (>50µM)	Molecular analysis
Citrullinaemia type I	Cit (>46µM)	Plasma ammonia and citrulline; orotic acid in urine; molecular analysis
Argininosuccinate lyase deficiency	Asa (>1µM)	Asa in urine; molecular analysis
Arginase deficiency	Arg (>50µM)	Plasma ammonia and arginine; orotic acid in urine; molecular analysis
3-Methyl crotonyl-CoA carboxylase deficiency	C5OH (>1µM)	Increased 3-OH-isovaleric acid and 3- methylcrotonylglycine in urine; molecular analysis
Isovaleric acidaemia	C5 (>1µM)	Increased isovalerylglycine and 3-hydroxy-isovaleric acid in urine; molecular analysis
Holocarboxylase synthetase deficiency	C5OH (>1µM)	Organic acid profile compatible with multiple carboxylase deficiency; molecular analysis
Propionic acidaemia	C3 (>6.23µM) and C3/C2 (>0.3)	Increased 3-hydroxy-propionic acid, propionylglycine, triglylglycine and methylcitrate in urine; molecular analysis
Methylmalonic acidaemia (mutase)	C3 (>6.23µM) and C3/C2 (>0.3)	Increased methylmalonic acid and methylcitrate in urine; molecular analysis
Glutaric acidaemia type I	C5DC (>0.2µM)	Glutaric and 3-hydroxy-glutaric acids in urine; molecular analysis or enzymatic activity in fibroblasts
Methylmalonic acidaemia (Cbl C, D)	C3 (>6.23µM), Met (<12µM) and C3/Met (>0.4)	Total homocysteine in plasma elevated; increased methylmalonic acid in urine; molecular analysis
3-Hydroxy-3-methylglutaryl CoA lyase deficiency	C5OH (>1µM) and C6DC (>0.07µM)	Increased 3-hydroxy-3-methylglutaric, methylglutaric and 3-methylglutaconic acids in urine; molecular analysis
Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency	C8 (>0.3µM) and C8/C10 (> 2.5)	Molecular analysis or enzymatic activity in fibroblasts/ lymphocytes
Long-chain 3-OH acyl-CoA dehydrogenase deficiency	C16OH (>0.10µM), C18:1OH (>0.07µM), C18OH (>0.06µM) and C16OH/C16 (>0.04)	Molecular analysis or enzymatic activity in fibroblasts/ lymphocytes
Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency	Multiple elevations from C4 to C18	Molecular analysis or enzymatic activity in fibroblasts
Carnitine transport defect	C0 (<7µM)	Molecular analysis or carnitine uptake in fibroblasts
Very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency	C14:1 (>0.46µM) and C14:2 (>0.17µM)	Molecular analysis or enzymatic activity in fibroblasts/ lymphocytes
Carnitine palmitoyl-transferase Ia deficiency	C0/(C16+C18) (>30)	Molecular analysis or enzymatic activity in fibroblasts
Carnitine palmitoyl-transferase II deficiency	C0/(C16+C18) (<3)	Molecular analysis or enzymatic activity in fibroblasts

Phe, phenylalanine; Tyr, tyrosine; XLeu, leucine/isoleucine/allo-isoleucine; Val, valine; Cit, citrulline; Asa, argininosuccinic acid; Arg, arginine; CoA, coenzyme A; Met, methionine; C0, free carnitine; C2, acetylcarnitine; C3, propionylcarnitine; C4, butyrylcarnitine; C5, isovalerylcarnitine; C5OH, 3-hydroxy-isovalerylcarnitine/2-methyl-3-hydroxy-butyrylcarnitine; C8, octanoylcarnitine; C10, decanoylcarnitine; C5DC, glutarylcar-  
nitine/3-hydroxydecanoylcarnitine; C14:1, myristoleylcarnitine; C16, palmitylcarnitine; C16OH, 3-hydroxy-palmitylcarnitine; C18, stearoylcarni-  
tine, C18:1OH, 3-hydroxy-oleylcarnitine; C18OH, 3-hydroxy-stearoylcarnitine; C6DC, adipoyl/methylglutarylcar-  
nitine



## Fibrose Quística (FQ)



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

Associação Nacional de Fibrose Quística

Lisboa, 2012. Disponível em:

<http://www.anfqp.pt/wp-content/themes/theme1321/Anexos/Guia%20para%20Pais%20e%20Familia.pdf>



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

<b>2º SEMESTRE 2013</b>	
<b>Um dia com o Diagnóstico Precoce (8ª edição)</b> <i>Programa</i>	
<b>data:</b> 17 de outubro	<b>local:</b> INSA/Centro de Saúde Pública Gonçalves Ferreira, no Porto
<b>Enquadramento e objetivos:</b>	<p>O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce é uma iniciativa de sucesso, com forte implementação a nível nacional e baseada numa organização segura e estabilizada, que procura continuamente a melhoria dos aspetos técnicos e assistenciais do programa. A generosa e competente participação dos profissionais de saúde tem sido fundamental para o sucesso do rastreio.</p> <p>Esta ação tem como principais objetivos, reforçar as competências técnicas (colheita de sangue, conservação e envio das fichas), de promover o envolvimento dos profissionais sobre a organização do Programa Nacional do Diagnóstico Precoce, de informar sobre as patologias atualmente rastreadas, critérios de seleção utilizados e o modo pelo qual deve ser dado o conhecimento aos pais sobre os resultados do rastreio.</p>
<b>Destinatários:</b>	Profissionais que intervêm no rastreio neonatal, enfermeiros e outros profissionais da saúde.
<b>Nº de participantes:</b>	Inscrições limitadas a 30 vagas.
	<p>09:00 <i>Receção e entrega de documentação</i></p> <p>09:15 <i>Abertura. Organização do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce. Laura Vilarinho</i></p> <p>09:40 <i>Rastreio neonatal alargado a 25 patologias. Hugo Rocha</i></p> <p>10:10 <i>Estudo piloto da Fibrose Quística. Ana Marcão</i></p> <p>10:40 <i>Rastreio neonatal e bioética. Paulo Pinho e Costa</i></p> <p>11:00 <i>Intervalo</i></p> <p>11:30 <i>Tratamento nutricional. Manuela Almeida</i></p> <p>12:00 <i>Avaliação psicológica dos doentes rastreados. Carla Carmona</i></p> <p>12:30 <i>Experiência de um centro de tratamento. Elisa Leão Teles</i></p> <p>13:00 <i>Almoço livre</i></p> <p>14:30 <b>Mesa redonda:</b> normas de colheita, armazenamento, envio.  <i>Laura Vilarinho e Paulo Pinho e Costa</i></p> <p>Debate e esclarecimentos.</p> <p>16:30 <i>Visita ao Laboratório de Rastreio Neonatal</i></p> <p>17:00 <i>Encerramento</i></p>
<b>duração:</b> 7 horas	<b>Pré-inscrição:</b> no Plataforma da Formação do INSA
	<b>data limite de inscrição:</b> 03 de outubro
	<b>Inscrição:</b> no valor de €25 (vinte e cinco euros), o pagamento é efetuado entre 1 e 4 de outubro por transferência bancária para o NIB 0781 0112 0000004045 61. A inscrição será confirmada pelo Gabinete de Formação (v. informações) após receção do comprovativo da transferência.
<b>Pré-inscrição (Plataforma do INSA)</b> <a href="http://formext.insa.pt">http://formext.insa.pt</a>	
<b>Informações (Gabinete de Formação)</b> tel: 223 401 158 fax: 223401159 isabel.mesquita@insa.min-saude.pt	



## Anexo 6 – Programa do I Curso de Rastreo, Diagnóstico e Investigação das Doenças Hereditárias do Metabolismo

**\_I Curso de Rastreo, Diagnóstico e Investigação em Doenças Hereditárias do Metabolismo**

É dirigido principalmente a investigadores e profissionais da saúde e de áreas afins que pretendam desenvolver competências no âmbito das doenças hereditárias do metabolismo.



**Instituto Nacional de Saúde**  
Doutor Ricardo Jorge

Local da formação:

Centro de Saúde Pública **Doutor Gonçalves Ferreira**  
Rua Alexandre Herculano, 321  
4050-055 Porto

N 41° 8' 39,23"  
W 8° 36' 19,75"

**Pré-inscrição:** no Plataforma da Formação do INSA

**Inscrição:** no valor de €150 (cento e cinquenta euros), o pagamento é efetuado entre 6 e 10 de maio por transferência bancária para o NIB 0781 0112 00000004045 61. A inscrição será confirmada pelo Gabinete de Formação (v. informações) após receção do comprovativo da transferência até ao dia 10 de maio.

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

**Data limite de inscrição:** 10 de maio

**Pré-inscrição:** (Plataforma do INSA) <http://formext.insa.pt>

**Informações:** Gabinete de Formação

**Contactos:** Isabel Mesquita

**E-mail:** [isabel.mesquita@insa.min-saude.pt](mailto:isabel.mesquita@insa.min-saude.pt)

**Tel:** 223 401 100      **Fax:** 223 401 159



**Instituto Nacional de Saúde**  
Doutor Ricardo Jorge

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

**\_I Curso de Rastreo, Diagnóstico e Investigação em Doenças Hereditárias do Metabolismo**

23 e 24 de Maio de 2013



**Enquadramento e objetivos:** O "I Curso de Rastreo de Investigação em Doenças Hereditárias do Metabolismo (DHM)" é organizado pela Unidade de Rastreo Neonatal (URN), Metabolismo e Genética, do Departamento de Genética Humana do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP.

O programa possui uma forte componente teórico-prática, assenta no conhecimento e experiência acumulada da URN e inclui a apresentação e discussão de dados laboratoriais dos doentes rastreados e diagnosticados na Unidade e o seu seguimento clínico. Os participantes irão adquirir conhecimentos básicos sobre a organização de rastreo e diagnóstico laboratorial de DHM e integração de dados clinico-laboratoriais. A iniciativa conta com a colaboração de clínicos, técnicos e investigadores especialistas nesta área do conhecimento.

**Destinatários:** É dirigido principalmente a investigadores e profissionais da saúde e de áreas afins que pretendam desenvolver competências no âmbito das doenças hereditárias do metabolismo.

**Nº de participantes:** Inscrições limitadas a 30 vagas.

**Programa provisório:**

23 de MAIO

09:00 Entrega de documentação

09:30 Organização do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce. *Laura Vilarinho (INSA)*

10:00 Aminoacidopatias. *Ana Marcão (INSA)*

10:30 Acidínias orgánicas. *Ana Marcão (INSA)*

11:00 Intervalo

11:30 Défices da  $\beta$ -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos. *Hugo Rocha (INSA)*

12:30 Confirmação e referenciação dos casos positivos ao rastreo. *Laura Vilarinho (INSA)*

13:00 Almoço livre

14:30 Mesa redonda: Programa Nacional de Diagnóstico Precoce. "Do rastreo ao tratamento - apresentação e discussão de casos clínicos".  
*Isa Leão (CHST); Anabela Bandeira Charrito; Laura Vilarinho (INSA); Hugo Rocha (INSA); Ana Marcão (INSA).*

16:30 Visita ao Laboratório de Rastreo Neonatal

17:00 Conclusão da sessão

**\_I Curso de Rastreo de Investigação em Doenças Hereditárias do Metabolismo**

24 de MAIO

09:00 Introdução ao diagnóstico bioquímico e molecular das doenças metabólicas. *Hugo Rocha (INSA)*

09:30 Citopatias mitocondriais - abordagem laboratorial. *Célia Nogueira (INSA)*

10:00 Citopatias mitocondriais - I&D. *Lúcia Almeida (INSA)*

10:30 Doenças da biossíntese da creatina e do colesterol. *Carla Valongo (INSA)*

11:00 Intervalo

11:30 Glicogenoses hepáticas e musculares. *Hugo Rocha (INSA)*

12:30 Doenças Hereditárias do Metabolismo mais raras. *Laura Vilarinho (INSA)*

13:00 Almoço livre

14:30 Mesa redonda: Diagnóstico de Doenças Hereditárias do Metabolismo.  
"Da suspeita clínica ao diagnóstico - apresentação e discussão de casos clínicos". *Esmeralda Martins (CH-Porto); Esmeralda Rodrigues (CHST); Laura Vilarinho (INSA); Hugo Rocha (INSA); Ana Marcão (INSA)*

16:30 Visita aos laboratórios de diagnóstico de doenças hereditárias do metabolismo.





## Anexo 7 – Despacho que identifica os Centros de tratamento a nível nacional

### MINISTÉRIO DA SAÚDE

Gabinete do Secretário de Estado da Saúde

**Despacho n.º 25822/2005 (2.ª série)** <sup>1</sup>. — O despacho n.º 14 319/2005 (2.ª série), publicado no *Diário da República*, 2.ª série, n.º 123, de 29 de Junho de 2005, definiu os erros congénitos do metabolismo e estabeleceu os produtos dietéticos que, com carácter terapêutico, são indicados para satisfazer as necessidades nutricionais destes doentes.

Importa, agora, clarificar as condições de comparticipação através da identificação das entidades prescritoras e da lista de produtos comparticipados, por forma a facilitar o circuito de conferência e pagamento de facturas objecto do presente despacho.

Assim, determino o seguinte:

1—Os produtos dietéticos destinados aos doentes afectados de erros congénitos do metabolismo, nos termos do despacho n.º 14 319/2005 (2.ª série), publicado no *Diário da República*, 2.ª série, n.º 123, de 29 de Junho de 2005, constam de uma lista disponível no site da Direcção-Geral de Saúde—[www.dgsaude.pt](http://www.dgsaude.pt)—que será actualizada anualmente ou sempre que tal se justificar.

2—Aqueles produtos são dispensados com a comparticipação de 100% desde que sejam prescritos no Instituto de Genética Médica Dr. Jacinto de Magalhães (IGM) ou nos centros de tratamento dos seguintes hospitais, protocolados com o referido Instituto:

- a) Hospital de São João;
- b) Hospital Central e Especializado de Crianças Maria Pia;
- c) Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia;
- d) Hospital de Santa Maria;
- e) Hospital de D. Estefânia;
- f) Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar de Coimbra;
- g) Hospital Central do Funchal;
- h) Hospital do Divino Espírito Santo, de Ponta Delgada;
- i) Hospital de Santo Espírito, de Angra do Heroísmo.

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

23 de Novembro de 2005.— O Secretário de Estado da Saúde, *Francisco Ventura Ramos*.

<sup>1</sup> Publicado no *Diário da República*, 2.ª série — N.º 239 — 15 de dezembro de 2005, p. 17443.



## Anexo 8 – Despacho que altera os 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.





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)

**35**  
Aniversário  
Serviço  
Nacional  
Saúde

*A cuidar dos portugueses*

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

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