

_título:

Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

_subtítulo:

Relatório 2015

_edição:

INSA, IP

_autores:

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

_local / data:

Lisboa
Novembro 2016



Instituto Nacional de Saúde
Doutor Ricardo Jorge



Catlogação na publicação

PORTUGAL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP
Programa Nacional de Diagnóstico Precoce : relatório 2015 / Comissão Executiva do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce ;
Laura Vilarinho, Luísa Diogo, Paulo Pinho e Costa. - Lisboa : Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP, 2016. - 69 p. : il.

e-ISBN: 978-989-8794-28-4

© Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP 2016.

Título: Programa Nacional de Diagnóstico Precoce: relatório 2015
Autores: Comissão Executiva do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce
(Laura Vilarinho, Luísa Diogo, Paulo Pinho e Costa)
Editor: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA, IP)
Coleção: Relatórios científicos e técnicos
Coordenação editorial: Elvira Silvestre
Composição e paginação: Francisco Tellechea
Lisboa, novembro de 2016

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





*_Instituto Nacional de Saúde
Doutor Ricardo Jorge, IP*

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

_título:

Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

_subtítulo:

Relatório 2015

_edição:
INSA, IP

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

_local / data:
Lisboa
Novembro 2016



Índice

1. Introdução	5
2. Desenvolvimento do Programa	7
2.1 Equipa do PNDP	8
2.2 Painel das doenças rastreadas em 2015	9
2.3 Reunião anual da Comissão Técnica Nacional	9
2.4 Acreditação de ensaios	10
2.5 Novos tratamentos	11
2.6 Parcerias internacionais	11
2.7 Atividades de divulgação científica	12
3. Centros de Tratamento	15
3.1 Reunião anual	16
3.2 Gestão do setor de distribuição de produtos dietéticos hipoproteicos	17
4. Resultados	19
4.1 Rastreio Neonatal	20
4.2 Hipotireoidismo Congénito	22
4.3 Doenças Hereditárias do Metabolismo	24
4.4 Apreciação global	28
4.5 Estudo-piloto da Fibrose Quística	31
5. Conclusões	33
5.1 Eficácia e evolução dos indicadores do Programa	34
5.2 Avaliação da satisfação	36
5.3 Prevalência ao nascimento das doenças rastreadas	37
6. Nota final	39
7. Publicações científicas	41
Anexos	47



1

Introdução

O rastreio neonatal é fundamental para o diagnóstico precoce de determinadas doenças, possibilitando um tratamento adequado a cada caso, salvando vidas e evitando frequentemente complicações graves. Permite um melhor conhecimento destas patologias, mesmo antes das suas primeiras manifestações, contribuindo para a investigação básica e clínica, com impacto positivo nos avanços do diagnóstico e da terapêutica. Os resultados obtidos contribuem para um melhor conhecimento da epidemiologia das doenças rastreadas onde, de entre as Doenças Hereditárias do Metabolismo, se destaca a deficiência da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média (MCAD) como a que apresenta uma maior prevalência ao nascimento, seguida pela fenilcetonúria, a primeira doença a ser rastreada no Programa.

Em 2015 continuamos com o estudo-piloto para o rastreio da fibrose quística (FQ). É fundamental que Portugal possa acompanhar todas as recomendações internacionais, nomeadamente as da União Europeia, na vigilância desta doença. Os responsáveis pelas consultas de FQ que participaram neste projeto têm como opinião unânime que o rastreio da FQ tem inequívocos benefícios, pelo que deve ser integrado no Programa Nacional de Diagnóstico Precoce (PNDP).

O futuro passa por fazer sempre mais e melhor, investindo por um lado na otimização dos rastreios existentes e por outro na avaliação das possibilidades e vantagens do alargamento do rastreio a mais doenças, com o objetivo de maximizar o valor do PNDP, em termos de saúde pública.

A todos os que contribuem para a vitalidade do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce, deixamos o nosso agradecimento.

A Comissão Executiva do PNDP

Laura Vilarinho

Luísa Diogo

Paulo Pinho e Costa

2

Desenvolvimento do Programa

O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce (PNDP) é um programa de saúde pública que teve o seu começo em 1979 por iniciativa do Instituto de Genética Médica Doutor Jacinto de Magalhães com o rastreio da Fenilcetonúria e posteriormente, em 1981, com o do Hipotiroidismo Congénito. Nos anos 90 foram realizados estudos-piloto para a Hiperplasia Congénita da Supra-renal e para a Deficiência em Biotinidase em 100.000 RN e para a Fibrose Quística em 40.000 RN. Estes rastreios não foram incluídos no painel do PNDP por razões diversas, já referidas em anteriores relatórios.

Em 2004, o painel das doenças rastreadas do PNDP foi alargado progressivamente a outras Doenças Hereditárias do Metabolismo e em 2008 já eram rastreadas sistematicamente a nível nacional 25 patologias.

De acordo com as orientações europeias, o estudo-piloto do rastreio neonatal da Fibrose Quística (FQ) foi reiniciado nos finais de 2013 com uma

estratégia diferente da ensaiada anteriormente e teve continuidade durante 2015. Os resultados deste estudo demonstram a necessidade de estabelecer um Programa de rastreio neonatal da FQ, a integrar no painel de rastreio nacional. É fundamental que Portugal possa acompanhar todas as recomendações internacionais, nomeadamente da União Europeia na vigilância desta doença.

Este ano foi implementado o rastreio neonatal da Drepanocitose para responder a solicitações dos países africanos.

Foi publicada a Portaria nº 234/2015, de 7 de agosto que fixa o preço do rastreio neonatal efetuado no âmbito do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce, sangue em papel de filtro (código 20338) em 15,40€. Nesta portaria estabelece ainda o preço de 19,80€ para o rastreio neonatal não abrangido pelo PNDP, aplicável a amostras recebidas do estrangeiro.

2.1 Equipa do PNDP

Órgãos de Coordenação

Os Órgãos de Coordenação do PNDP ao longo do seu período de funcionamento têm sofrido alterações (Anexos 1-4), referidas em relatórios anteriores.

Período	1981 - 1984	1984 - 1987	1987 - 2012
Presidente	Doutor Jacinto de Magalhães	Doutor Jacinto de Magalhães	Dr Rui Vaz Osório
Vogal	Dr Rui Vaz Osório	Dr Rui Vaz Osório	Dra Maria de Jesus Feijóo
Vogal	Prof Doutor Lopes do Rosário	Dra Maria de Jesus Feijóo	Doutora Laura Vilarinho

O Despacho n.º 752/2010 ([Anexo 2](#)) estabelece a atual composição dos Órgãos de Coordenação do PNDP, passando a existir uma Comissão Executiva e uma Comissão Técnica Nacional para além do Presidente do Programa. O Presidente do PNDP é, por inerência, o Presidente do Conselho Diretivo do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), I.P., podendo este delegar numa personalidade de reconhecido mérito científico.

Os órgãos de coordenação do PNDP foram nomeados nos termos do Despacho n.º 4502/2012 ([Anexo 3](#)). Em 2014, a Comissão Técnica Nacional foi atualizada devido à alteração do Presidente do Conselho Diretivo do INSA e à substituição da Dra Eufémia Ribeiro por falecimento - Despacho n.º 7352/2015 ([Anexo 4](#)).

Composição dos Órgãos do PNDP em 2015

Presidente	Fernando de Almeida, MD
Comissão Técnica Nacional	Alberto Caldas Afonso, MD, PhD Henrique de Barros, MD, PhD João Videira Amaral, MD, PhD Maria do Céu Machado, MD, PhD Rosa Arménia Campos, MD Rui Vaz Osório, MD
Comissão Executiva	Laura Vilarinho, PhD Luísa Diogo, MD, PhD Paulo Pinho e Costa, MD, PhD

A **Unidade de Rastreamento Neonatal, Metabolismo e Genética (URN)** é o braço laboratorial do PNDP. Funciona no Centro de Saúde Pública Doutor Gonçalves Ferreira do INSA, no Porto, integrada no Departamento de Genética Humana do Instituto, e é composta pelo Laboratório Nacional de Rastreamento, Laboratório de Genética Bioquímica e Laboratório de Genética Molecular. Nesta Unidade, para além do rastreio neonatal efetua-se a confirmação bioquímica/enzimática e molecular das patologias rastreadas. A Unidade de Investigação e Desenvolvimento (I&D) apoia e desenvolve projetos no âmbito das Doenças Hereditárias do Metabolismo.

2.2 Painel das doenças rastreadas em 2015

O painel é constituído por 25 patologias: o Hipotiroidismo Congénito e as 24 Doenças Hereditárias do Metabolismo a seguir referidas (Tabela 1). O rastreio da FQ mantém-se em estudo-piloto.

Tabela 1 – Painel das doenças do PNDP em 2015

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

2.3 Reunião anual da Comissão Técnica Nacional (CTN)

Realizou-se no dia 3 de dezembro a reunião da Comissão Técnica Nacional no Centro de Saúde Pública Gonçalves Ferreira, do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), no Porto.

Esta reunião teve a seguinte ordem de trabalhos:

1. Aprovação da agenda
2. Aprovação da Ata 1/2014 da Reunião da CTN do PNDP
3. Apreciação do Relatório do PNDP de 2014

4. Resultados do Estudo-piloto do Rastreamento Neonatal da Fibrose Quística
5. Outros Rastreamentos a implementar (exemplo: Drepanocitose)
6. Projetos de inquéritos a implementar em 2015 junto dos clínicos dos Centros de Tratamento e dos pais.
7. Nova Proposta de Regulamento/Legislação do PNDP
8. Regulamento da CTN
9. Outros assuntos

O relatório de atividades de 2014 foi apreciado e o seu conteúdo foi discutido, realçando-se o interesse do alargamento à parte clínica, nomeadamente em termos de acompanhamento e evolução dos doentes rastreados.

Relativamente à FQ e perante os resultados obtidos no estudo-piloto efetuado em 183.172 recém-nascidos, foi consensual efetuar a proposta de integração do rastreio desta patologia no painel do PNDP durante o ano de 2016.

Quanto ao ponto 5, sobre a implementação de novos rastreios o Presidente do Conselho Diretivo do INSA, Dr Fernando de Almeida sugeriu a criação de um grupo de 4 a 5 pessoas para estudar a hipótese de rastreio da Hiperplasia Congénita das Supra-renais e da Drepanocitose e elaboração de dois documentos técnicos sobre esta matéria. O grupo da Drepanocitose seria coordenado pela Prof^a Doutora Maria do Céu Machado e o da Hiperplasia Congénita das Supra-renais pela Dra Rosa Arménia Campos.

Ao fim de 10 anos de rastreio neonatal alargado a nível nacional a 23 DHM para além da Fe-

nilcetonúria, é altura de ser efetuado uma avaliação dos prós e contras da estratégia utilizada na deteção dessas patologias. Este período de tempo permitiu-nos ter conhecimento sobre a incidência dessas doenças no nosso país assim como obter dados de epidemiologia molecular. A Doutora Luísa Diogo apresentou um inquérito, em formato de tabela simples ([Anexo 5](#)) para os médicos dos Centros de Tratamento preencherem, com algumas questões importantes sobre a evolução clínica dos casos rastreados.

Todos os membros presentes na reunião acordaram que fosse feito um levantamento sistemático do resultado clínico do rastreio alargado às DHM para além da Fenilcetonúria, para no fim do próximo ano se elaborar um relatório sobre as doenças incluídas no painel do PNDP e permitir comparação com outros Programas de rastreio.

Relativamente à necessidade do consentimento por escrito para o rastreio neonatal, os membros da CTN presentes na reunião referiram que não vêm indispensabilidade desta, pois o princípio ético que prevalece é o melhor interesse da criança.

2.4 Acreditação de ensaios

O Instituto Português da Acreditação (IPAC) é a entidade portuguesa que reconhece formalmente a competência técnica na realização dos testes genéticos, acreditação que é reconhecida internacionalmente. A URN foi auditada este ano segundo a norma NP EN ISO 15189, a norma de acreditação para laboratórios clínicos. A primeira auditoria foi externa e efetuada pelo IPAC e realizou-se no dia 19 de maio e a segunda foi interna e realizou-se no dia 27 de outubro.

Esta credita76o 6 o reconhecimento da compet6ncia t6cnica do Instituto para realizar os testes gen6ticos agora acreditados - Anexo T6cnico de Credita76o n6 E0015_2 (Anexo 6).

2.5 Novos tratamentos

No ano passado foi aprovado no nosso pa6s um novo medicamento para a Fenilceton6ria que provou valor terap6utico acrescentado em adi76o 6 dieta restritiva em fenilalanina – sapropterina Kuvan comercializado na Europa pela Merck Serono conforme Despacho n6 1261/2014, de 14 de janeiro (Anexo 7).

Durante este ano, uma parte dos doentes com esta patologia efetuaram a prova de Kuvan para determinar se eram “respondedores” segundo o protocolo aprovado. No 6mbito do acordo do INSA com a Merck foram efetuadas cerca de 80 provas de sobrecarga com a sapropterina.

2.6 Parcerias internacionais

Durante este ano, a Unidade de Rastreo Neonatal manteve as colabora76es internacionais no 6mbito da I&D e nos Programas de Controlo de Qualidade a seguir referidas (Tabela 2).

Tabela 2 – Colabora76es internacionais no 6mbito da I&D e nos Programas de Controlo de Qualidade.

Tipo de rede	Designa76o	Entidade promotora/organizadora	Ano de in6cio
The Region 4 Stork (R4S) Collaborative Project Laboratory Quality Improvement of Newborn Screening	International project MS/MS data NBS	Mayo Clinic, Minnesota, USA, - Region4 Genetics collaborative project www.region4genetics.org	2007
 EHOD European Network and Registry for Homocystinurias and Methylation Defects	European Network and Registry for Homocystinurias and Methylation Defects	Projeto E-HOD financiado pela UE - Health Programme Framework (N62012_12_02)	2013
 EIMD European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Disorders	European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Disorders	Projeto E-IMD financiado pela UE - Health Programme Framework (N6A/A/100886)	2013
 ON.2 O NOVO NORTE	QREN	Projeto NORTE-07-0162-FEDER-000142	2015
	Comisi6n de Diagn6stico Perinatal	Sociedad Espa7ola de Bioqu6mica Cl6nica y Patolog6a Molecular	2010
Refer6ncia	Italian Quality Control Program for Neonatal Screening for Hyperphenylalaninemias	Italian Society for the Study of inherited Metabolic Diseases and Newborn Screening	2009
Refer6ncia	Newborn Screening Quality Assurance Program – Proficiency testing	Center for Disease Control and Prevention - CDC	2003
Refer6ncia	Newborn Screening Quality Assurance Program – Control Quality	Center for Disease Control and Prevention - CDC	2003
Refer6ncia	NEQAS - National External Quality Assessment Scheme	UK NEQAS. The United Kingdom National External Quality Assessment Scheme	1990

2.7 Atividades de divulgação científica

No âmbito do PNDP foram efetuadas palestras de esclarecimento sobre o rastreio neonatal destinadas a enfermeiros, professores e alunos do ensino secundário. Foram ainda realizadas visitas de estudo de alunos do ensino secundário à Unidade de Rastreio Neonatal.

Na sequência da divulgação do PNDP tiveram lugar durante este ano as ações de formação “Um Dia com o Diagnóstico Precoce” nos dias 15 de abril (11ª Edição) e 14 de outubro (12ª Edição) organizada pela Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética, do Departamento de Genética Humana do INSA. Esta ação de formação dirige-se aos profissionais de saúde envolvidos direta ou indiretamente com o PNDP, e tem como principais objetivos reforçar as suas competências técnicas, assim como promover um maior envolvimento dos mesmos. Na mesa redonda integrada nesta ação foram abordados temas como a colheita de sangue, a conservação e envio das fichas “Guthrie cards”, a organização do PNDP, as patologias atualmente rastreadas, critérios de seleção entre outros assuntos.

O sucesso desta ação de formação, que já vai na sua 12ª edição, fica patente no elevado número de inscritos, que superou as três dezenas, vindos de vários pontos do norte ao sul país. O PNDP continuará a organizar esta ação de formação de forma a maximizar a colaboração com os diferentes serviços intervenientes no Programa, contribuindo assim para aumentar a eficiência do mesmo.” (Anexo 8). Nestas formações,

numa perspetiva de melhoria contínua, entrevistaram como formadores os seguintes especialistas do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Doutora Laura Vilarinho, Doutor Hugo Rocha, Doutora Ana Marcão, Doutor Paulo Pinho e Costa e do Centro de Tratamento Centro Hospitalar do Porto a Doutora Esmeralda Martins, responsável pela Consulta de Doenças Metabólicas deste Centro e ainda a nutricionista Dra Manuela Almeida

A difusão das atividades do PNDP foi também efetuada através de vários meios de comunicação sob a forma de artigos na imprensa periódica (*Jornal de Notícias, Correio da Manhã, Diário de Notícias, Expresso*).

A divulgação do Programa, vulgo “teste do pezinho” dirigida aos pais foi efetuada nos locais de saúde onde funciona a consulta de vigilância da gravidez e ou se processam as respetivas colheitas aos recém-nascidos (Centros de Saúde, Unidades de Saúde Familiares, Hospitais públicos e privados) através da distribuição de folhetos informativos do PNDP (Anexo 9) e da Fibrose Quística (Anexo 10). Com o intuito de informar os pais sobre a possibilidade de consultar o resultado no microsite do Programa integrado no website do INSA www.diagnosticoprecoce.pt foram ainda distribuídos cartazes (Anexo 11) que os incentivam a verificar a receção da ficha de rastreio no INSA e conseqüentemente o resultado do teste.

Associação de Doentes

A Associação Portuguesa de Fenilcetonúria e outras Doenças Hereditárias do Metabolismo Proteico é uma Instituição Particular de Solidariedade Social (IPSS), de utilidade pública, e, como tal, uma organização sem fins lucrativos, em que a missão é estritamente social. A URN tem dado a sua contribuição técnico-científica sempre que solicitado.



Presidente da Direção – Arq. Rui Barros Silva

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

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

Para a realização dos seus objetivos desenvolve as seguintes ações:

- Promove a divulgação a nível nacional, de todas as informações respeitantes às doenças hereditárias do metabolismo das proteínas (DHMP) e aos métodos modernos de tratamento das doenças;
- Estabelece intercâmbio com Organizações Internacionais Congéneres;
- Presta serviços aos doentes DHMP e aos familiares diretamente relacionados, promovendo a defesa e o exercício dos respetivos direitos, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida;
- Promove a integração social das crianças e jovens DHMP com vista ao sucesso escolar e profissional adequando medidas de suporte compatíveis com a patologia”.

A APOFEN publica o Boletim informativo “Tribólicas”, que é emitido seis vezes ao ano e divulga as suas atividades sociais e científicas ([Anexo 12](#)). Encontra-se disponível em: www.apofen.pt.

As atividades desenvolvidas em 2015 podem ser consultadas no Relatório anual da Associação.



3

Centros de Tratamiento

A atual lista dos Centros de Tratamento que fazem parte do PNDP foi definida pelo Despacho nº 4326/2008, de 19 de fevereiro (Anexo 13).

- a) Centro Hospitalar Universitário 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) Centro Hospitalar Central do Funchal
- f) Hospital do Divino Espírito Santo, de Ponta Delgada
- g) Centro Hospitalar de Lisboa Norte, E. P. E.
- h) Centro Hospitalar de Santo Espírito, de Angra do Heroísmo
- i) Centro Hospitalar S. João, E. P. E.

3.1 Reunião anual

A reunião anual da Comissão Executiva do PNDP com os Centros de Tratamento realizou-se no Porto no Centro de Saúde Pública Doutor Gonçalves Ferreira no dia 30 de março de 2016, após convocatória do Presidente do Conselho Diretivo do INSA, e por inerência do cargo, Presidente do PNDP.

Nesta reunião de trabalho foi abordado o número de recém-nascidos estudados durante o ano (85.058) e o número de casos diagnosticados (55), sendo 32 de Doenças Hereditárias do Metabolismo e 23 de Hipotiroidismo Congénito. Comparativamente ao ano anterior, 2014, foram rastreados mais cerca de 2.000 recém-nascidos mas diagnosticados menos 28 casos (83 *versus* 55).

Agenda da Reunião:

Da parte da manhã (11h) – Hipotiroidismo Congénito

Da parte da manhã foram discutidos os casos de hipotiroidismo congénito rastreados. Para além dos elementos da Comissão Executiva, estiveram presentes nesta reunião os seguintes especialistas de Endocrinologia Pediátrica dos Centros de Tratamento:

Dra Carla Pereira – Centro Hospitalar Lisboa Norte (H.S.M.) – Lisboa

Dra Rosa Arménia Campos – Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho

Prof Manuel Fontoura e Dra Rita Santos Silva – Centro Hospitalar S. João/Valongo

Dra Alice Mirante – Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

Dra Isabel Monteiro – Centro Hospitalar de Ponta Delgada (Neonatologia)

Da parte da tarde (14.30h) – Doenças Hereditárias do Metabolismo

Durante a tarde, a reunião continuou com a discussão dos casos de Doenças Hereditárias do Metabolismo rastreados onde estiveram presentes os seguintes especialistas em Doenças Metabólicas dos Centros de Tratamento a seguir referidos:

Doutora Esmeralda Martins/Dra Anabela Bandeira /Dra Manuela Almeida – Centro Hospitalar do Porto

Dra Elisa Leão Teles/Dra Esmeralda Rodrigues/Dra Teresa Campos – Centro Hospitalar de S. João

Doutora Luísa Diogo – Centro Hospitalar Univer-
sitário de Coimbra

Dra Ana Gaspar – Centro Hospitalar Lisboa Norte
Hospital S. Maria (via *skype*)

Dra Helena Santos – Centro Hospitalar de Vila
Nova de Gaia /Espinho

Dra Sílvia Sequeira – Centro Hospitalar Lisboa
Central – Hospital D. Estefânia

Dra Isabel Monteiro – Centro Hospitalar de Ponta
Delgada

Atendendo à complexidade e diversidade destas patologias, foram apresentados pelos respetivos Centros de Tratamento os aspetos clínicos e discutidos os resultados dos estudos bioquímicos e moleculares efetuados no âmbito da confirmação diagnóstica dos doentes rastreados durante este ano.

3.2 Gestão do setor de distribuição de produtos dietéticos hipoproteicos

Em 2015 o Centro Hospitalar do Porto continuou a ser responsável pela gestão única, a nível nacional, do setor de distribuição de produtos dietéticos hipoproteicos, comparticipados pelo Ministério da Saúde, para todas as DHM que deles necessitem, conforme o Despacho nº 14319/2015, de 29 de junho.

4

Resultados

4.1 Rastreio neonatal

Na Unidade de Rastreio Neonatal foram estudados 85.058 recém-nascidos, com a seguinte distribuição temporal e distrital (Tabela 3).

Foram ainda efetuados mais 415 estudos no âmbito do rastreio neonatal a bebés nascidos no estrangeiro, nomeadamente Angola e Moçambique, que foram contratualizados com o INSA por Centros Médicos desses países. Seis daqueles estu-

dos incluíram o rastreio de drepanocitose, implementado na Unidade para ser disponibilizado a estes bebés de regiões com alta incidência desta doença.

Se analisarmos o número de RN rastreados por semestres verificamos que no segundo semestre foram estudados mais 4.816RN do que no semestre anterior (40.121 *versus* 44.937). Curiosamente é uma situação que acontece com frequência, sem termos uma explicação para este facto (Figura 1).

Tabela 3 – 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	358	306	336	327	336	329	379	328	399	376	390	371	4.235
Beja	73	69	75	85	89	75	79	79	106	98	96	99	1.023
Braga	498	434	500	475	508	534	547	504	566	546	535	542	6.189
Bragança	45	44	50	43	45	55	69	57	53	56	46	49	612
Castelo Branco	88	75	82	91	71	76	100	92	87	82	67	103	1.014
Coimbra	293	269	268	320	280	339	360	293	364	357	309	314	3.766
Évora	108	79	98	93	98	99	102	92	100	100	103	98	1.170
Faro	311	298	298	297	306	325	344	340	398	345	361	401	4.024
Guarda	63	54	62	54	71	72	73	63	64	51	62	63	752
Leiria	220	218	248	274	252	244	302	303	315	279	281	279	3.215
Lisboa	1.932	1.751	2.022	1.985	2.047	1.991	2.293	1.965	2.372	2.174	1.948	2.123	24.603
Portalegre	67	59	57	55	53	62	53	54	60	69	53	58	700
Porto	1.261	1.097	1.317	1.230	1.240	1.271	1.430	1.304	1.480	1.351	1.279	1.371	15.631
Madeira	148	150	139	145	169	159	151	155	167	196	165	149	1.893
Açores	194	152	186	201	158	178	188	170	211	203	208	157	2.206
Santarém	224	219	222	235	202	225	255	230	276	262	237	240	2.827
Setúbal	499	451	551	482	500	522	573	548	597	593	553	576	6.445
Viana do Castelo	118	92	121	101	130	107	142	115	163	148	137	129	1.503
Vila Real	72	76	73	96	93	81	101	96	107	91	93	97	1.076
Viseu	173	145	170	156	155	171	231	202	224	173	176	198	2.174
Total	6.745	6.038	6.875	6.745	6.803	6.915	7.772	6.990	8.109	7.550	7.099	7.417	85.058

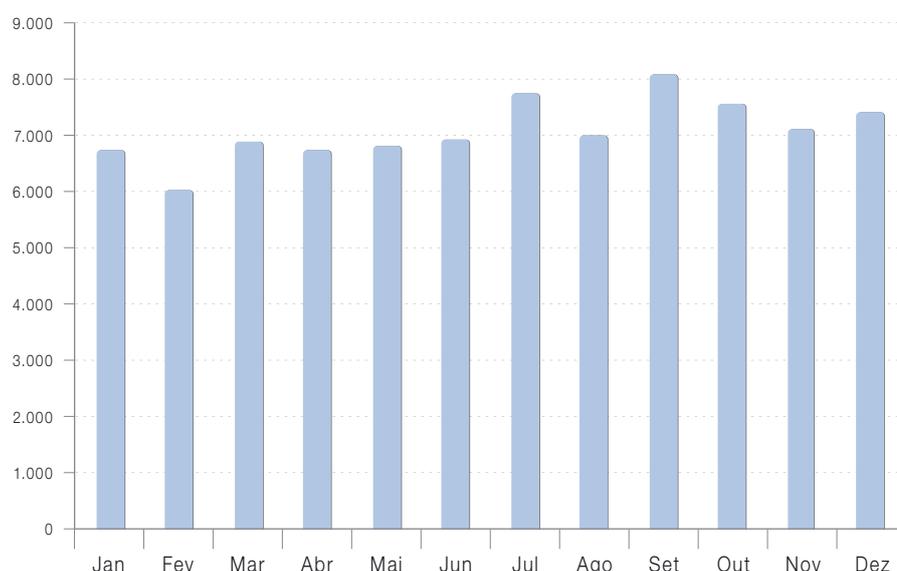


Figura 1 – Representação da distribuição dos RN ao longo do ano.

A cobertura nacional manteve-se próxima dos 100%, como se pode visualizar na [Figura 2](#), o que é um bom indicador deste Programa de Saúde Pública. Segundo os dados do Instituto Nacional de Estatística (INE), em 2015, nasceram em Portugal 85.500 bebés. A ligeira diferença verificada entre o número de bebés rastreados e os registados pelo INE é expectável e deve-se, em parte, a

fatores como a altura da colheita que não é coincidente com o nascimento. O desfasamento no final de cada ano acontece porque a nossa estatística contempla bebés estudados até ao final de cada ano civil. Os bebés que nascem nos últimos dias do ano são examinados em janeiro do ano seguinte.

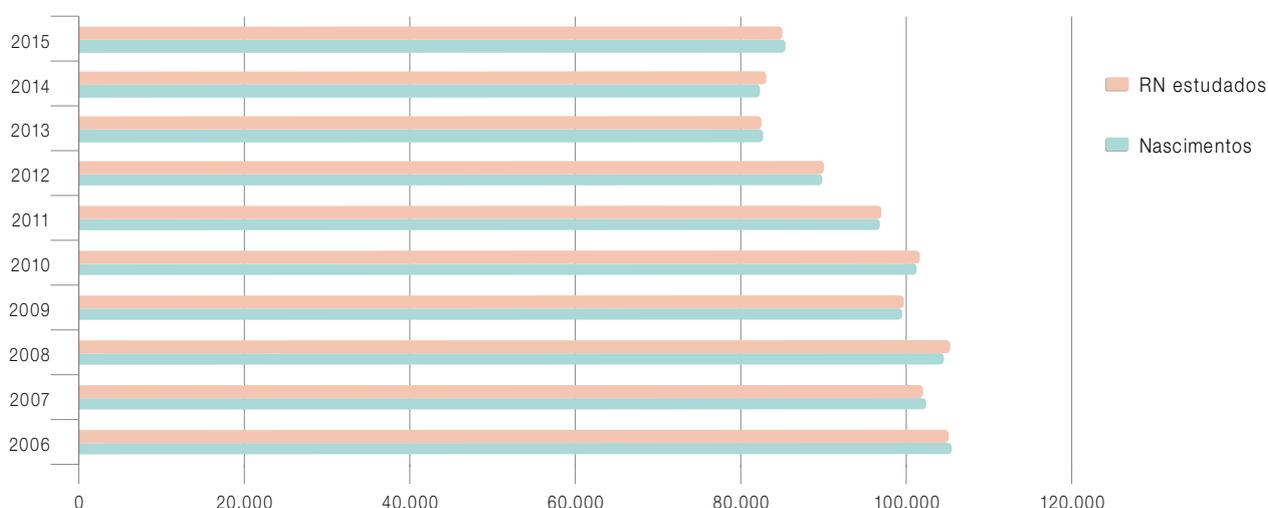


Figura 2 – Número de bebés nascidos *versus* estudados nos últimos 10 anos.

Para além das amostras de rastreio dos RN, estudámos mais 1.007 amostras relativas a repetições realizadas em grandes prematuros (idade gestacional <30S e/ou um peso <1.500g). Conforme protocolo aprovado para o rastreio do Hipotiroidismo Congénito estes, pela imaturidade no eixo hipotálamo-hipofisário, devem efetuar três colheitas, para evitar falsos negativos no rastreio. Este protocolo foi objeto de uma circular informativa em agosto de 2014. Em 32,2% dos bebés grandes prematuros não recebemos a repetição do teste porque alguma situação mais grave ocorreu.

4.2 Hipotiroidismo Congénito

O algoritmo atualmente utilizado no rastreio do Hipotiroidismo Congénito está representado na [Figura 3](#). Esta estratégia tem-nos permitido identificar as formas moderadas desta doença, como podemos observar na [Tabela 4](#).

O rastreio é realizado utilizando a TSH como marcador primário, e nos casos com valores superiores ao *cut-off* de 10mU/L procede-se à determinação da T4 total (tiroxina) como *second-tier test*.

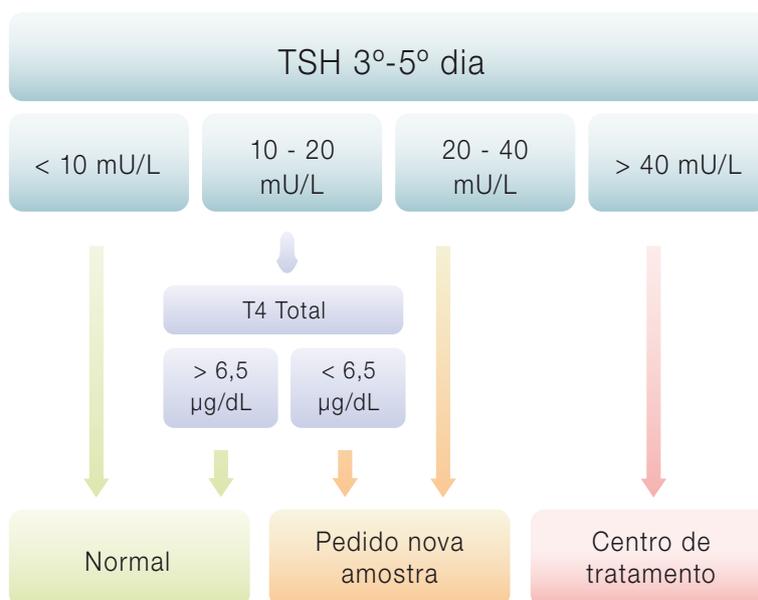


Figura 3 – Algoritmo utilizado no rastreio neonatal do Hipotiroidismo Congénito.

Em 2015 foram identificados 23 casos de Hipotiroidismo Congénito. A distribuição por distrito/região e por Centro de Tratamento está referida na [Tabela 4](#).

Este ano, a prevalência ao nascimento encontrada para esta patologia foi de 1:3.698.

A comunicação aos Centros de Tratamento dos resultados dos casos suspeitos de Hipotiroidismo Congénito ocorreu em média aos 9,5 dias de vida do bebé.

Tabela 4 – Casos de Hipotiroidismo Congénito rastreados.

Caso/Sexo	Distrito/Região	Centro de Tratamento	TSH VR*: <10 mU/L	T4 total VR*: 6,5-17,5 µg/dL
1 /F	Santarém	Hosp. Sta. Maria	207,0	1,3
2 /F	Albufeira	Hosp. Sta. Maria	380,0	2,2
3 /F	Mozelos	Hosp. V.N. Gaia	21,5-20,6	10,4-5,8
4 /F	Santarém	Hosp. Sta. Maria	432,0	2,2
5 /F	Lisboa	Hosp. Sta. Maria	275,0	2,2
6 /M	Lisboa	Hosp. Sta. Maria	13,5-86,2	7,7-7,5
7 /M	Portalegre	Hosp. Sta. Maria	245,0	1,3
8 /F	Vila Nova de Famalicão	Hosp. S. João	342,0	3,9
9 /F	Odivelas	Hosp. Sta. Maria	319,0	5,6
10 /F	Vidigueira (Beja)	Hosp. Sta. Maria	16,5-10,4	3,8-5,3
11 /F	Odivelas	Hosp. Sta. Maria	216,0	5,0
12 /M	S. Domingos da Rana	Hosp. Sta. Maria	67,3	6,9
13 /M	Moscavide	Hosp. Sta. Maria	85,7	6,2
14 /M	Lisboa	Hosp. Sta. Maria	26,0-15,1	9,6-9,1
15 /F	Lisboa	Hosp. Sta. Maria	179,0	6,0
16 /F	Montemor-o-Velho	Hosp. Pediátrico Coimbra	152,0	2,5
17 /M	Trofa	Hosp. S. João (Hosp. Braga)	368,0	<1,5
18 /F	Loures	Hosp. Santa Maria	213,0	5,5
19 /F	Penafiel	Hosp. S. João	179,0	3,0
20 /F	Alenquer	Hosp. Sta. Maria	141,0	4,8
21 /F	Monte da Caparica	Hosp. Sta. Maria	227,0	3,6
22 /F	Montijo	Hosp. Sta. Maria	11,0-1,0	6,0-4,8
23 /M	Lisboa	Hosp. Sta. Maria	12,6-8,7	12,8-9,6

* Valores de referência para RN de termo

Os casos identificados foram enviados para o Centro de Tratamento mais próximo da área de residência, embora seja dada aos pais a possibilidade de serem acompanhados num Centro da sua preferência.

Este ano a grande maioria dos casos rastreados com suspeita de Hipotiroidismo Congénito eram da zona sul do país. Deste modo 78% dos doentes foram enviados para o Centro de Tratamento do Hospital Santa Maria - Centro Hospitalar Lisboa Norte. É relevante a alta percentagem de doentes do sexo feminino (cerca de 70% dos casos).

Foram identificados dois casos com Hipotiroidismo transitório. Num caso, a mãe era diabética e o bebé nasceu com a idade gestacional de 34S+3D e apresentou acidose metabólica e hiperglicemia (TSH – 64,3mU/L e T4 total 3,8ug/dL) e no outro caso estava internado no Hospital Pediátrico de Coimbra - CHUC, nos Cuidados Intensivos e tinha TSH – 28mU/L e T4 livre – 1,3 (N:0,9-1,4), ainda iniciou levotiroxina numa dose baixa de 12,5ug/d mas posteriormente, suspendeu atendendo a que tinha a função tiroideia normal.

Na reunião com os Centros de Tratamento a Dra Alice Mirante do HPC referiu um caso que era filho de mãe com Doença de Graves e no sangue do cordão tinha TSH – 133mU/L e T4 (livre) – 0,6 e que iniciou tratamento no 1º dia de vida e ao 4º dia tinha TSH – 150mU/L. Este bebé apresentou um valor de TSH ao rastreio de 2,1uU/mL e foi considerado normal.

Em seis casos, foi iniciado tratamento com L-tiroxina após uma segunda colheita e depois da repetição da determinação de TSH e avaliação da T4 total.

Na altura da comunicação do resultado, a maioria dos doentes ainda estavam assintomáticos. Temos no entanto a referir, o caso 6 portador de uma cardiomiopatia devido ao S. Williams e que foi submetida a cirurgia cardíaca no Hospital de Santa Cruz; o caso 12 em que a mãe tem uma Tiroidite de Hashimoto (D. autoimune); o caso 17 que apresentava atresia esofágica e encontrava-se internada no Hospital de Braga e após contacto com o Centro Hospitalar São João foi sugerido que fosse seguida no Hospital de Braga (Dra Ana Antunes); o caso 22 que iniciou o tratamento aos 3 meses pois não aumentava de peso e tinha pieira; o caso 19 que apresentou bócio na altura do diagnóstico aos 6 dias de vida; e o caso 14 que necessitou de iniciar tratamento mas encontra-se em avaliação durante o próximo ano.

Os doentes 20 e 23 apresentaram uma forma familiar de hipotiroidismo, pois as respetivas mães também são portadoras da mesma doença. O Hipotiroidismo Congénito familiar é muito raro, pois, estima-se que exista um caso em cada 300 doentes diagnosticados.

4.3 Doenças hereditárias do metabolismo

Em 2015 foram diagnosticados 32 RN com Doenças Hereditária do Metabolismo, sendo 63% do sexo feminino, com uma prevalência ao nascimento de 1:2.658 (Tabela 5). Para além destes casos e através do rastreio neonatal, foram ainda identificadas três casos maternos de Doença Hereditária do Metabolismo.

A comunicação de resultados positivos foi efetuada aos Centros de Tratamento em média aos 10,0

dias de vida do RN. É de realçar que 53% dos casos foram referenciados para Centros de Tratamento da zona sul do país.

No painel das doenças sistematicamente rastreadas não está incluída a Galactosemia Clássica por défice da galactose 1-fosfato-uridiltransferase. Estima-se que esta doença é relativamente rara, cerca de 1:50.000 a 1:60.000 RN. Para o seu rastreio ter-se-ia que utilizar um *kit* comercial específico para determinação da galactose em todos os RN, o que encarecia o rastreio neonatal. No entanto, quando num RN são identificados valores de tirosina e fenilalanina elevados, determinamos de imediato a galactose total e estes parâmetros poder-nos-ão permitir efetuar aquele diagnóstico. Com base nesta estratégia identificámos um caso com esta patologia que ainda estava no domicílio (já sintomático) pois apresentava valores de tirosina-965µM, fenilalanina-471 e galactose-456mg/dL muito superiores aos respetivos *cut-off*. Esta mesma abordagem já no ano anterior nos tinha permitido detetar dois casos. Perante estes dados, provavelmente estaremos a identificar a grande maioria dos casos de galactosemia clássica nascidos no nosso país.

As hiperfenilalaninemias moderadas referidas na [Tabela 5](#) são casos que ao rastreio e posteriormente na amostra de confirmação revelaram valores de fenilalanina superiores a 150µM e razão fenilalanina/tirosina superior a 1,5. Estes bebés são referenciados aos respetivos Centros de Tratamento para avaliação e posteriormente, após diversificação alimentar com conseqüente aumento do aporte proteico, verificar se atingem valores de fenilalanina superiores a 6 mg/dL (360 µM), valor a

partir do qual devem iniciar tratamento específico.

O caso 17 portador de uma doença da beta-oxidação mitocondrial, o défice de VLCAD, efetuou estudo enzimático para além do estudo molecular, para confirmação do diagnóstico.

Este ano identificámos três casos de Leucínose Clássica (*maple syrup urine disease*-MSUD) que é uma doença com apresentação precoce e muito grave. Dois dos casos residiam no sul do País e o outro na Região Autónoma da Madeira. O primeiro caso identificado, filho de pais muito jovens, estava em casa sintomático há 3 dias e quando foi hospitalizado já tinha edema cerebral e entrou em coma, vindo a falecer. O segundo caso quando foi contactado encontrava-se ainda no domicílio, muito prostrado e de imediato deu entrada no Hospital onde fez hemofiltração e atualmente está bem. O último caso quando foi contactado já tinha dado entrada na UCI do Centro Hospitalar do Funchal por convulsões, tendo recuperado.

O RN com MADD, após a confirmação do diagnóstico bioquímico e molecular, é “respondedor” à riboflavina.

O caso com um perfil bioquímico de CACT/CPT II (ao rastreio estas duas patologias são bioquimicamente indistinguíveis) foi confirmado através do estudo molecular tratar-se de um défice de CACT. Ao 3º dia de vida este RN foi hospitalizado no Hospital de S. Sebastião, Feira e apresentava uma hiperlactacidemia importante, sendo transferido para o Centro Hospitalar de S. João.

No caso com a hipótese de Tirosinemia tipo II, esta foi excluída e no gene HPD da Tirosinemia tipo III foi identificado o genótipo p. A 33T/wt.

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

Caso/sexo	Patologia	Localidade	Centro de tratamento	Data início tratamento (dias)
1/F	Leucínose (MSUD)	Setúbal	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	16
2/F	Déf. MCAD	Serpa (Beja)	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	13
3/F	Hiperfenilalaninemia	Alhandra (Lisboa)	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	avaliação
4/F	Déf. MCAD	Leiria	Centro Hospitalar Universitário de Coimbra	11
5/M	Déf. MCAD	Setúbal	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	11
6/F	Déf. de Cobalamina	Porto	Centro Hospitalar do Porto	-
7/F	PKU	Viana do Castelo	Centro Hospitalar S. João	15
8/M	Déf. MCAD	Setúbal	Centro Hospitalar do Porto	10
9/F	Leucínose (MSUD)	Almodôvar (Beja)	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	7
10/F	Déf. MCAD	Faro	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	6
11/M	PKU	Santarém	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	11
12/F	Déf. CACT	Espinho	Centro Hospitalar do H.S.João	3
13/M	Déf. MAT I/III	Lisboa	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	-
14/M	Hiperfenilalaninemia	Foz do Arelho	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	avaliação
15/F	Déf. MCAD	Lisboa	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	14
16/M	Déf. MCAD	Samora Correia	Centros Hospitalares Lisboa Central e Lisboa Norte	14
17/F	Déf. VLCAD	Alhandra (Sacavém)	Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM	-
18/M	Acidúria Metilmalónica (déf. metilmalonil mutase)	Guarda	Centro Hospitalar Universitário de Coimbra	5
19/F	Déf. MCAD	Fafe	Centro Hospitalar do H.S.João	10
20/F	TIR II/III	Odivelas	Centro Hospitalar de Lisboa - Norte	-
21/M	Galactosemia	Almada	Centro Hospitalar de Lisboa - Norte	15
22/M	PKU	Lisboa	Centro Hospitalar de Lisboa - Norte	10
23/F	Déf. MCAD	Avintes (V.N Gaia)	Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia	15
24/F	Déf. MAT I/III	Valpaços (Vila Real)	Centro Hospitalar do Porto	-
25/F	PKU	Porto	Centro Hospitalar H.S.João	11
26/F	Déf. MAT I/III	Valença	Centro Hospitalar do Porto	-
27/F	MSUD	Funchal	Centro Hospitalar do Funchal	7
28/F	Déf. MCAD	Moura (Beja)	Centro Hospitalar de Lisboa - Norte	10
29/M	Déf. MADD	Póvoa do Varzim	Centro Hospitalar do Porto	11
30/M	Déf. MCAD	Moura (Beja)	Centro Hospitalar do Porto	10
31/M	Hiperfenilalaninemia	Fundão	Centro Hospitalar Universitário de Coimbra	avaliação
32/F	Déf. MCAD	Serpa (Beja)	Centro Hospitalar Lisboa - Norte	9

Um dos casos com défice de MAT I/III apresentou um valor de homocisteína moderadamente elevada - 31uM (N: 4-14)

O caso 32 com défice de MCAD apresentava também uma displasia da anca e suspeita de doença muscular (a irmã mais velha tem também uma CK elevada).

O caso 16 foi enviado para o Centro Hospitalar Lisboa Central-HDE mas como esta família já tinha outro filho em seguimento no Centro Hospitalar Lisboa Norte - HSM, foi transferido para este Hospital.

Falsos positivos

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

Salienta-se o facto de terem sido detetados três casos com valores elevados de C5 (isovalerilcarnitina) que vieram a revelar-se falsos positivos, correspondendo à pivanoilcarnitina, uma vez que o espectro de massa destes dois compostos é muito semelhante. O ácido piválico é um constituinte de um creme que as mães usam na proteção dos mamilos. Com a aquisição do espectrómetro de massa em *tandem* financiado pelo ON.2 – Novo Norte (QREN) que possui uma alta sensibilidade esta questão está a ser resolvida.

Tivemos ainda mais três casos de falsos positivos devido a Doenças Hereditárias do Metabolismo de causa materna, em que os respetivos bebés apresentaram valores de carnitina mui-

to baixa ao rastreio. Nestes casos solicitamos uma amostra de repetição ao bebé e uma amostra à mãe. Na amostra materna identificamos uma acidúria glutárica tipo I que foi enviada para o Centro Hospitalar H. S. João, um défice de transportador de carnitina (CUD) cuja mãe apresentava um cansaço ligeiro, e foi enviada para o Centro Hospitalar Lisboa-Norte e um défice de MCAD (teve 3 filhos e todos apresentaram carnitina baixa ao nascimento) e que ainda não tinha sido investigada.

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

No nosso país, os casos de MAT I/ III são predominantemente originários da região norte, distritos de Viana do Castelo e Vila Real (Martins *et al*, 2012 e Marcão *et al*, 2015) e os défices de MCAD da zona Sul (Quental S *et al*, 2010)

Os doentes em que o dia de início de tratamento não está referido são aqueles em que o tratamento só foi iniciado após confirmação do diagnóstico numa segunda colheita de sangue.

Não tivemos conhecimento de nenhum caso falso negativo no rastreio neonatal.

4.4 Apreciação global

O número de casos confirmados assim como o respetivo local de tratamento para o qual foram enviados estão referidos na [Tabela 6](#) e a prevalência ao nascimento na [Tabela 7](#).

A idade de início de tratamento está diretamente relacionada com a idade na altura da colheita da amostra de sangue e com a eficiência do rastreio, sendo por isso um indicador muito importante num programa de rastreio neonatal. Este ano a comunicação global dos casos positivos ocorreu, em média, aos 9,8 dias de vida do bebé.

A idade do RN na altura da colheita cumpriu na grande maioria dos casos o recomendado, atendendo a que esta é efetuada entre o 3º e o 6º dia de vida. Notou-se mesmo um ligeiro decréscimo do número de colheitas após o 7º dia ([Figura 4](#)). A colheita devia ser idealmente efetuada ao 3º dia de vida para que o diagnóstico fosse tão precoce quanto possível. Este dia nem sempre é fácil de cumprir pois depende de diversos fatores nomeadamente do tipo de parto, idade gestacional do bebé e do estado de saúde de ambos, entre outros.

Tabela 6 – Distribuição global dos casos rastreados por Centro de Tratamento.

Doença	Nº casos	Local de tratamento				
		Porto	Lisboa	Coimbra	Madeira	Açores
Hipotiroidismo Congénito	23	5	17	1	0	0
Doenças Hereditárias do Metabolismo	32	11	17	3	1	0
TOTAL	55	16	34	4	1	0

Tabela 7 – Prevalência anual do Hipotiroidismo Congénito e das 24 Doenças Hereditárias do Metabolismo rastreadas.

RN Estudados em 2015	Doença	Nº de casos	Prevalência ao nascimento
85.058	Hipotiroidismo Congénito (HC)	23	1:3.698
85.058	Doenças Hereditárias do Metabolismo (DHM)	32	1:2.658

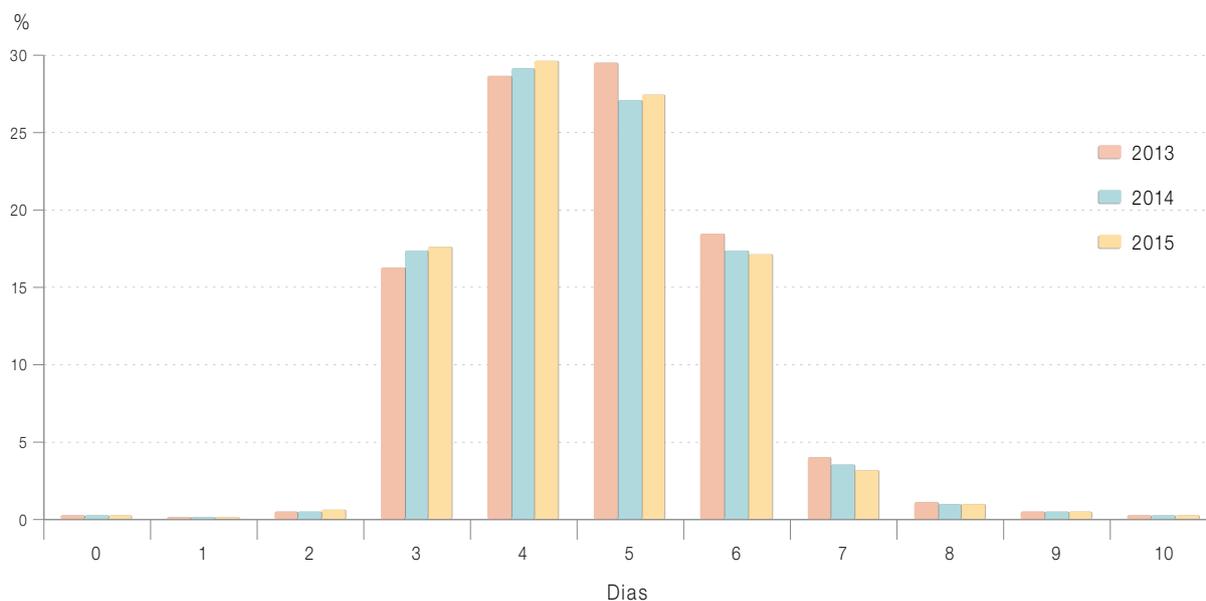


Figura 4 – Idade do recém-nascido na altura da colheita.

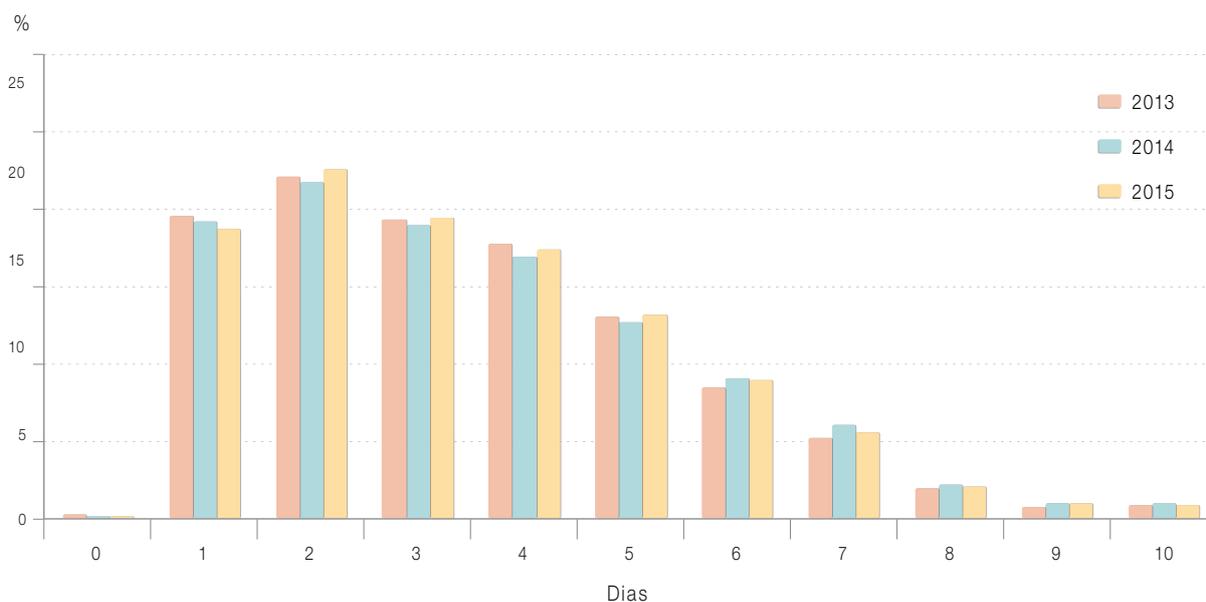


Figura 5 – Número de dias decorridos desde a colheita até à receção no secretariado do Laboratório.

Na Figura 5 está representado o número de dias decorridos entre a colheita e a receção das fichas no secretariado da Unidade de Rastreio. É o indicador que nos suscita mais preocupação, pois depende de variadíssimos fatores, embora seja um assunto versado em todas as formações da Unidade. Neste momento, alguns locais de

colheita não asseguram o envio, que é deixado ao cuidado dos pais.

Verificamos que está a aumentar o tempo que medeia entre a colheita e a receção da amostra no Instituto, também porque os locais de colheita não enviam as amostras diariamente.

Em 2004, com o alargamento do rastreio a outras doenças hereditárias do metabolismo, a idade recomendada para a colheita de sangue foi alterada do 4º ao 7º dia de vida para do 3º ao 6º dia. Desde 2006 que esta alteração tem contribuído para a melhoria da média de idade do RN na altura em que o Laboratório comunica o resultado aos Centros de Tratamento. Este indicador tem-se mantido estável, muito próximo dos 10 dias, e este ano este indicador melhorou ligeiramente para os 9,8 dias (Figura 6).

Para além das amostras de rastreio, foram recebidas mais 2.361 amostras referentes a repetições solicitadas pelos motivos referidos na Tabela 8. A grande maioria destas amostras (64%) deve-se ao número de prematuros e de grandes prematuros que efetuam uma primeira colheita como habitualmente entre o 3º e o 6º dia de vida, uma segunda colheita após 2 semanas e uma terceira colheita às 4 semanas, para avaliação da TSH.



Figura 6 – Média da idade do RN na altura da comunicação de resultados positivos [1981-2015].

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

Total de testes de rastreio	Motivos das Repetições					Total de amostras analisadas
	Amostras inadequadas	Alteração dos marcadores (DHM)	TSH (HC)	IRT (FQ)	Prematuridade	
85.058	318	206	52	275	1.509	87.419
	(0,37%)	(0,24%)	(0,06%)	(0,32%)	(1,7%)	

Nas outras repetições tratou-se de casos com valores ligeiramente alterados ao rastreio e que precisaram de ser esclarecidos numa 2ª amostra. Durante o 1º mês de vida o metabolismo do bebé pode apresentar ligeiras alterações dependendo da sua idade gestacional.

As amostras inadequadas englobam aquelas em que o sangue é insuficiente para análise ou em que algo aconteceu durante o acondicionamento ou o transporte até à receção no Instituto.

4.5 Estudo-piloto da Fibrose Quística

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

O estudo-piloto foi efetuado a partir da amostra de sangue em papel colhida entre o 3º e o 6º dia de vida do RN e utilizada para as 25 patologias que fazem parte do painel do Programa. Numa primeira fase, abrangeu os RN de Portugal Continental e, a partir de março de 2014, também os RN das Ilhas da Madeira e Açores. No primeiro ano foram rastreados aproximadamente 80.000 recém-nascidos, conforme previsto no projeto financiado pela Direção-Geral da Saúde (DGS). Na reunião da Comissão Técnica Nacional ficou acordado prolongar este estudo durante o ano de 2015 para dispormos de mais dados. Nesta conformidade, no final deste ano já tínhamos ras-

treado 183.172 RN e confirmado 26 casos de FQ.

O estudo-piloto foi realizado segundo o algoritmo proposto (Figura 7), utilizando numa primeira análise, a determinação do IRT e nas amostras com este parâmetro superior a 65ng/mL, a determinação do PAP foi utilizada como *second tier test*. Nas amostras em que o valor de IRT foi superior a 150ng/mL foi de imediato solicitada uma 2ª amostra para nova avaliação do IRT.

Os RN que apresentaram um valor de IRT superior a 50ng/mL na amostra de repetição foram considerados suspeitos de FQ. Estes RN foram enviados para os Centros de Tratamento mais próximos da sua residência para avaliação. Na consulta e após obtenção de consentimento informado escrito para estudo molecular foi efetuado o estudo da mutação mais comum associada a esta patologia, pelo método *ARMS*. Se o estudo foi negativo este prosseguiu com a pesquisa das mutações mais comuns do gene *CFTR* através do *kit* Elucigene CF-EU2v1 (50 mutações, *ARMS*) e ao qual, este ano, introduzimos o *kit* das mutações ibéricas mais prevalentes.

O IRT foi determinado através do método de imunofluorescência *DELFLIA* comercializado pela PerkinElmer e analisado num equipamento *AutoDELFLIA®* e para a quantificação do PAP foi utilizado o *Kit MucoPAP-F - Dynabio* (adaptação para sistema *DELFLIA®* da Perkin Elmer).

Nos Centros de Tratamento, após uma avaliação clínica, estes RN efetuaram a prova de suor.

Os resultados do estudo-piloto demonstraram a necessidade de estabelecer um programa de rastreio neonatal da FQ, a integrar no painel de

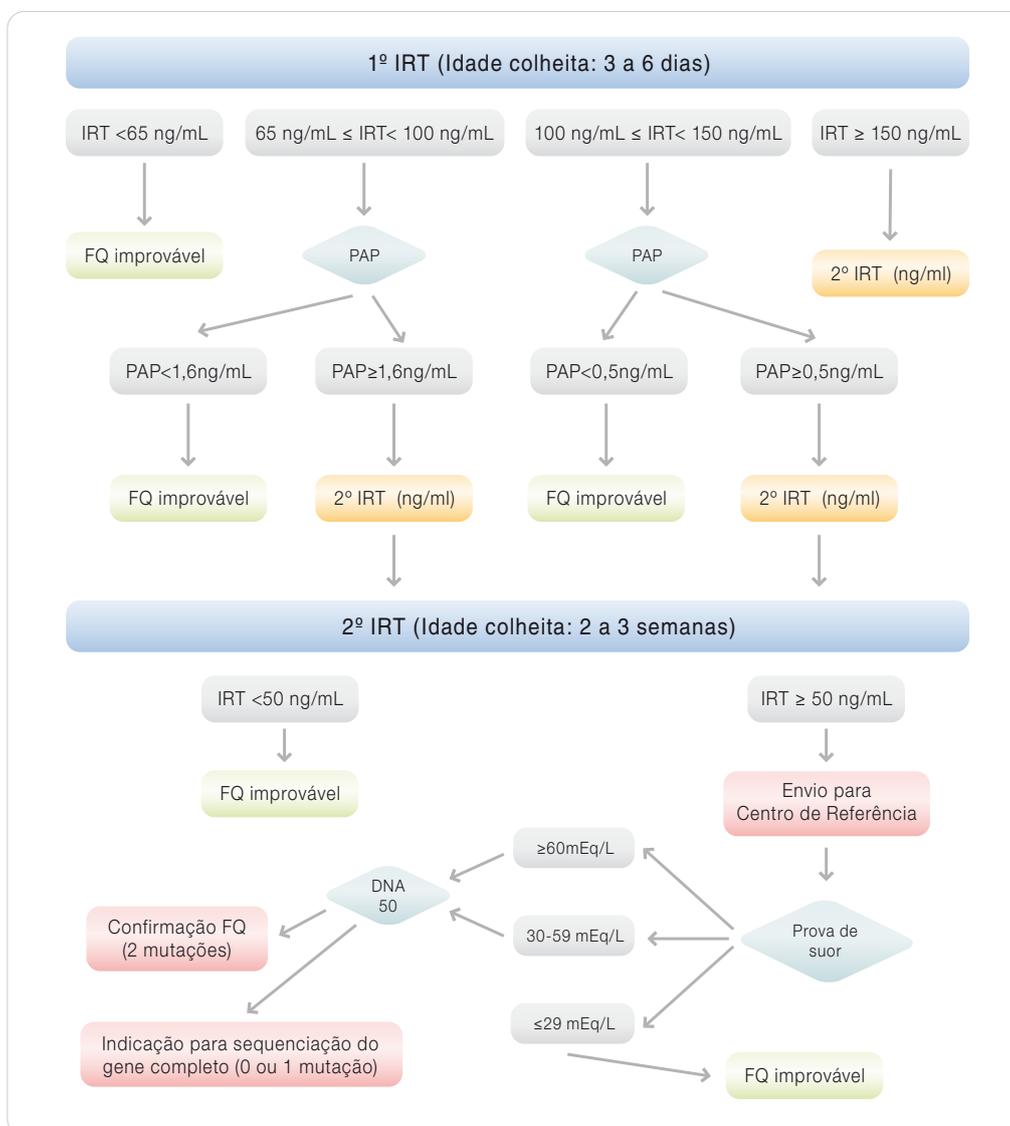


Figura 7 – Algoritmo utilizado no estudo-piloto da Fibrose Quística (FQ).

rastreio nacional. É fundamental que Portugal possa acompanhar todas as recomendações internacionais, nomeadamente as da União Europeia na vigilância desta doença.

De acordo com o defendido pelos especialistas desta área, a avaliação mais completa do projeto de rastreio só pode ser feita com programas de duração mínima de 3 anos. Nesse sentido o

estudo-piloto ainda prossegue e está a ser financiado pelo INSA.

É essencial mencionar que existe o risco de falsos negativos, pelo que apesar de rastreio negativo, sempre que haja suspeita clínica de FQ é obrigatório fazer-se a investigação diagnóstica, uma vez que nos casos de FQ com ileum meconial o IRT pode apresentar valores normais.

5

Conclusões

5.1 Eficácia e evolução dos indicadores do Programa

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% (Figura 8). Desde 1993 que rastreia mais de 99% dos RN.

Quando o rastreio neonatal teve o seu início a taxa de natalidade era bastante elevada com registo de cerca de 160.000RN comparativamente com os atuais 85.550RN registados este ano.

O número de colheitas de rastreio neonatal efetuadas nos Hospitais privados tem aumentado ligeiramente nos últimos anos (Tabela 9).

Tabela 9 – Compara o número de colheitas para o rastreio neonatal efetuadas nos Hospitais privados nos últimos três anos.

ANO	Nº de colheitas do "teste do pezinho"
2013	6.931
2014	7.652
2015	7.884

Na Tabela 10 estão referidos vários indicadores do Programa e o que tem revelado mais eficácia é o tempo médio de início de tratamento como já foi relatado anteriormente.

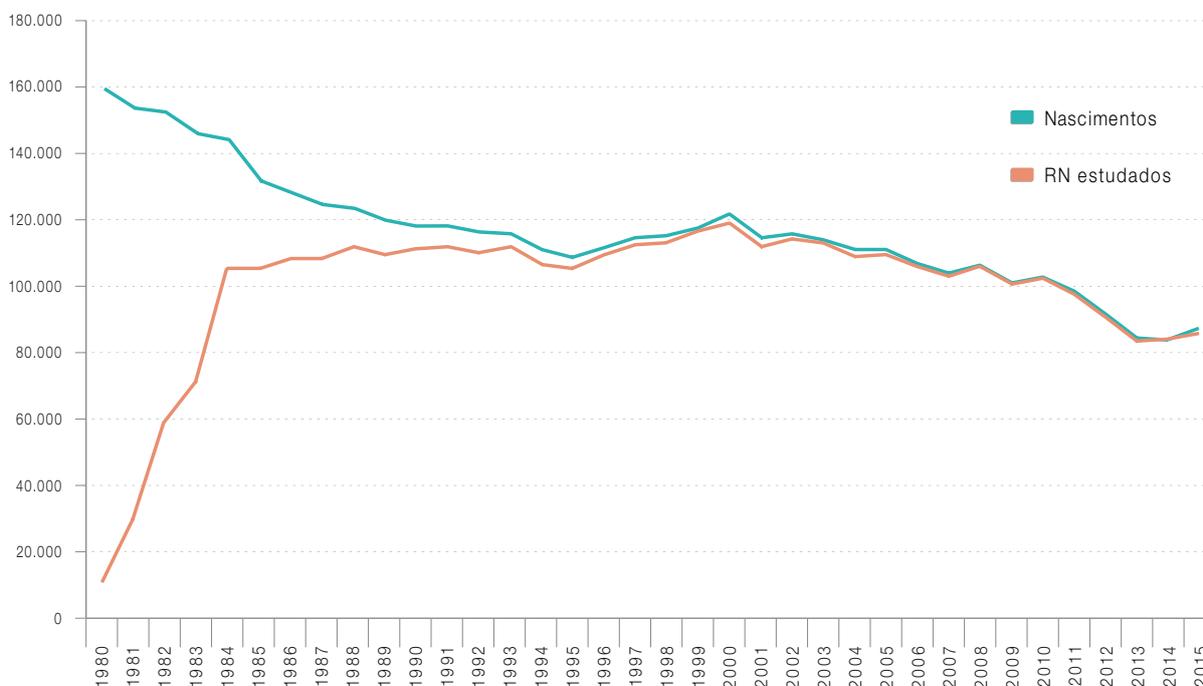


Figura 8 – Número de nascimentos versus RN estudados desde o início do PNDP.

Tabela 10 – Evolução de alguns indicadores do PNDP no período 2009-2015.

Indicadores	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Recém nascidos analisados	99.809	101.773	97.116	90.112	82.571	83.100	85.058
Casos detetados	93	80	75	79	60	83	56
Amostras recebidas	103.156	105.753	102.419	91.489	83.641	84.397	85.385
Tempo médio de colheitas (dias após o nascimento)	3 a 6	3 a 6	3 a 6	3 a 6	3 a 6	3 a 6	3 a 6
% de fichas recebidas no 1º dia após a colheita (% de fichas de rastreio recebidas pelo laboratório de rastreios)	23%	22%	20%	19%	17%	17%	17%
Tempo médio de início de tratamento (dias após o diagnóstico)	10,6	10,4	11,1	10,1	10,1	9,9	9,8

Tabela 11 – Taxa de pedido de segundas amostras ao longo dos últimos três anos (*recall rate*).

Ano	RN rastreados	% de repetições DHM	% de repetições HC	% de repetições FQ	Taxa de pedido de segundas amostras
2013	82.571	0,19	0,11	—	0,30%
2014	83.100	0,22	0,14	0,31	0,67%
2015	85.058	0,24	0,06	0,32	0,62%

Outro indicador (Tabela 11) é a taxa de pedido de segundas amostras (*recall rate*) que se encontra dentro dos parâmetros aceites internacionalmente para o rastreio neonatal das 26 doenças. A taxa mais elevada é no rastreio neonatal da FQ como seria expectável, pois a estratégia utilizada não contempla o estudo genético do *CFTR*. O estudo das mutações mais frequentes associadas à FQ, só é efetuado após o bebé suspeito de FQ ser encaminhado para um Centro de Tratamento, obtenção de consentimento informado escrito e efetuado o teste do suor.

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 com a distribuição do cartaz elaborado no ano passado. Em 2015 atingiu-se as 44.604 visualizações (+2.600 que no ano anterior) para um total de 85.058 recém-nascidos estudados, o que significa que cerca de 52,4% (+2,1%) dos pais já recorrem a este canal de informação (Figura 9).



Figura 9 – Número de consultas de resultados na *internet*.

5.2 Avaliação da satisfação

No microsite do PNDP foi inserida uma questão no âmbito da qualidade, para saber a opinião dos pais que o consultaram.

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

Na Figura 10 está representada a opinião de 428 pais que expressaram a sua opinião sobre o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce durante o ano de 2015 e que é sobreponível aos três últimos anos.

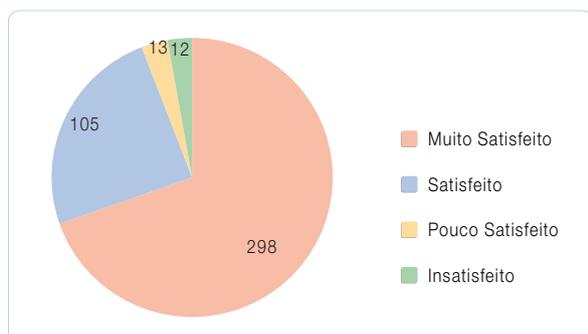


Figura 10 – Opinião dos pais sobre o PNDP no *microsite* do Programa.

Na apreciação global dos pais (70%) é de “muito satisfeito”.

Nos comentários e sugestão de melhoria propostos, na maioria dos casos, referiam (1) a solicitação de resultados mais detalhados, (2) a possibilidade de efetuar impressão dos resultados e (3) que o grupo sanguíneo fosse contemplado no rastreio neonatal. Relativamente ao ponto 1 parece-nos que fornecer resultados numéricos do rastreio neonatal irá aumentar a ansiedade dos pais e o ponto 3 não faz parte dos objetivos deste Programa. O ponto 2 será o mais exequível embora já seja possível efetuar um “print screen” da folha do resultado.

No âmbito da avaliação de riscos será colocado, em 2016, um campo com as questões mais frequentes (FAQs) no microsite do Programa, dirigido aos pais e aos profissionais de saúde.

5.3 Prevalência ao nascimento das doenças rastreadas

O número de RN rastreados para cada uma das patologias que integram o painel do PNDP é diferente, uma vez que o rastreio da PKU foi iniciado em 1979 e do Hipotiroidismo Congénito em 1981 e para as restantes patologias só mais tarde em finais de 2004. Na [Tabela 9](#) está referido o número de casos positivos ao rastreio neonatal e respetiva prevalência ao nascimento.

Nos últimos anos, as hiperfenilalaninemias identificadas no rastreio (fenilalanina > 150µM ou 2,5mg/dL e fenilalanina /tirosina > 1,5) e que não ultrapassaram o valor de 6mg/dL são controladas durante o primeiro ano de vida, tendo em atenção a diversificação da alimentação no lactente. Se se tratar de um bebé do sexo feminino, este controlo será efetuado anualmente até à idade adulta. Nesta conformidade, estes casos estão referidos na [Tabela 5](#) “em avaliação”

Ao analisar a [Tabela 9](#), constata-se que a doença mais frequentemente identificada é a deficiência de MCAD (doença da β-oxidação mitocondrial dos ácidos gordos), seguida da Fenilcetonúria (aminoacidopatia), o que está de acordo com os dados epidemiológicos disponíveis de alguns países. Embora as 24 Doenças Hereditárias do Metabolismo sejam doenças raras, no seu conjunto têm uma prevalência ao nascimento de 1:2.283.

Este ano o número de casos de DHM diagnosticados (32) foi mais baixo que em 2014 (46) que foi bastante superior ao do ano anterior (27), um valor anormalmente elevado, atendendo ao decréscimo da natalidade verificada nos últimos anos.

Até final deste ano foram rastreados 3.542.729 RN para PKU/Hiperfenilalaninemias, 3.510.587 RN para Hipotiroidismo Congénito, 988.591 RN para as Doenças Hereditárias do Metabolismo e 183.172 RN para a FQ e identificados na totalidade 1.885 casos positivos.

Se considerarmos a prevalência ao nascimento das doenças rastreadas no nosso país encontramos uma prevalência global de 1:1.085.

Trabalhos publicados neste âmbito:

Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Fonseca H, Lopes L, Carvalho I, Marcão A, Pinho e Costa P. **Programa Nacional de Diagnóstico Precoce: 35 anos de atividade (1979-2014)**. Boletim Epidemiológico Observações. 2015;14:3-6. <http://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/3222>

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

Tabela 9 – Prevalência ao nascimento das doenças rastreadas.

Doenças rastreadas	Positivos	Prevalência nasc.
Hipotiroidismo Congénito (HC)	1.183	1:2.968
Fibrose Quística (FQ) ou Mucoviscidose	26	1:7.045
Doenças Hereditárias do Metabolismo	676	1: 2 283
Aminoacidopatias	417	1: 5.680
Fenilcetonúria	337	1: 10.512
Hiperfenilalaninemia/Défice em Dihidropterina Redutase (DHPR)	24	1: 41.191
Leucinose (MSUD)	11	1: 89.872
Tirosinemia tipo I (Tyr I)	6	1: 164.765
Tirosinemia tipo II/III (Tyr II/III)	2	1: 494.296
Homocistinúria clássica (CBS)	2	1: 494.296
Deficiência em metionina adenosiltransferase II/III (MAT II/III)	35	1: 28 245
Doenças do Ciclo da Ureia	19	1: 52.031
Citrulinemia tipo I (Cit I)	10	1: 98.859
Acidúria argininosuccínica (AAS)	4	1: 247.148
Argininemia (Arg)	5	1: 197.718
Acidúrias Orgânicas	75	1: 13.181
3-Metilcrotonilglicinúria (3-MCC)	24	1: 41.191
Acidúria Isovalérica	4	1: 247.148
Deficiência em holocarboxilase sintetase (Def. HCS)	2	1: 494.296
Acidúria propiónica (PA)	3	1: 329.530
Acidúria metilmalónica tipo mut- (MMA mut-)	5	1: 197.718
Acidúria glutárica tipo I	13	1: 76.045
Défice do metabolismo da Cobalamina	13	1: 76.045
Acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica (3-HMG)	9	1: 109.843
Acidúria malónica (MA)	2	1: 494.296
Défices da β-oxidação Mitocondrial dos Ácidos Gordos	165	1: 5.991
Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Média (MCAD)	124	1: 7.973
Deficiência da Desidrogenase de 3- Hidroxi-Acil-CoA de Cadeia Longa (LCHAD)	10	1: 98.859
Deficiência Múltipla das Acil-CoA Desidrogenases dos Ácidos Gordos (MADD)	6	1: 164.765
Deficiência primária em carnitina (CUD)	8	1: 123.574
Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Muito Longa (VLCAD)	9	1: 109.843
Deficiência da Carnitina-Palmitoil Transferase I (CPT I)	2	1: 494.296
Deficiência da Carnitina-Palmitoil Transferase I (CPT II)	3	1: 329.530
Deficiência da Carnitina-acilcarnitina translocase (CACT)	1	1:988.591
Deficiência da Desidrogenase de 3- Hidroxi-Acil-CoA de Cadeia Curta (SCHAD)	2	1: 494.296

6

Nota final

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

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

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

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

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

A Comissão Executiva do PNDP

Laura Vilarinho

Luísa Diogo

Paulo Pinho e Costa

7

Publicações científicas

- Magalhães J., Osório R. **O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce.** J. Med. 1984; 2080: 322-325.
- Magalhães J, Osório R, Alves J, Soares P. **Le Dépistage de la Phenylcétonurie et de Hypothyroïdie Congénitale au Portugal.** La Dépeche 1986, N/S, 40-47
- Osório R, Alves J. **Rastreio e Tratamento da Fenilcetonúria em Portugal.** Rev. Port. Pediat. 1987;18:33-44
- Osório R, Soares P. **Rastreio e Tratamento do Hipotiroidismo Congénito em Portugal.** Arq. Med. 1987; 3: 243-248
- Cabral A, Portela R, Tasso T, Eusébio F, Guilherme A, Lapa L, Almeida I, Silveira C, Levy M. **Fenilcetonúria – Desenvolvimento Físico e Mental de Crianças Fenilceto-núricas Tratadas Precocemente.** Acta Méd. Port. 1989;1:1-5
- Osório R, Vilarinho L. **Dépistage Expérimentale de l’Hyperplasie Congénitale des Surrénales.** La Dépeche 1989;14:15-20
- Osório R, Vilarinho L. **Assessment of a Trial Screening Program for Congenital Adrenal Hyperplasia in Portugal based on an Antibody Coated Tube (RIA) for 17- OH – Progesterone.** Clin. Chem.1989;35:2338-9
- Osório R. **Programa Nacional de Diagnóstico Precoce - Organização Actual e Perspectivas Futuras.** Rev. Sec. Nac. Reabil. 1989;6:14-15
- Carla C, Soares P, Osório R. **Estudo do Desenvolvimento Psicomotor e Cognitivo de Crianças com Hipotiroidismo Congénito Tratado Precocemente.** Arq. Med. 1990;3:255-258
- Caillaud C, Lyonnet S, Melle D, Rey F, Berthelon M, Vilarinho L, Osório R, Rey J, Munnich A. **Molecular Heterogeneity of Mutant Haplotype 2 Alleles in Phenylketonuria.** Am. Hum. Genet. 1990;152:593
- 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, 1993:6-7
- 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;19:92
- J Rivera I, Leandro P, Lichter-Konecki U, Tavares de Almeida I, Lechner M C. **Relative frequency of IVS 10nt546 mutation in a Portuguese phenylketonuric population.** Hum. Mutation. 1997;9: 272-273

- Cabral A, Gomes L B, Rivera I, Tasso T, Eusébio F. **Adolescentes e adultos fenilcetonúricos: alterações da substância branca cerebral, níveis de fenilalanina e análise mutacional.** Acta Pediatr. Port. 1997;28(6): 521-528
- Rivera I, Leandro P, Koneki V, Tavares de Almeida I, Lechner M C. **Population genetics of hyperphenylalaninemia resulting from phenylalanine hydroxylase deficiency in Portugal.** J. Med. Genet. 1998;30:301-304
- Vaz Osório R, Vilarinho L, Pires Soares J, Almeida M, Carmona C, Martins E. **Programa Nacional de Diagnóstico Precoce – 20 anos de Rastreio Neonatal.** Arq. Med. 1999;13(3):163-168
- Rivera I, Cabral A, Almeida M, Leandro P, Carmona C, Eusébio F, Tasso T, Vilarinho L, Martins E, Lechner M, Tavares de Almeida J, Konecki D e Lichter- Konecki U. **The correlation of genotype and phenotype in Portuguese hyperphenylalaninemic patients.** Mol. Gen. Metab. 2000;69:195-203
- Aguinaldo C. **Fenilcetonúria: a importância de uma dieta.** In: **Crianças.** Lisboa: ACSM Editora, 2001, pp. 237-257 (capítulo de livro)
- Vaz Osório R. **Vinte anos de Diagnóstico Precoce.** Cader-nos D.G.S. 2002;1:3-5
- Almeida M. **Tratamento Dietético da Fenilcetonúria.** Nutricias.2003;3:30-31
- Cabral A, Tasso T, Eusébio F, Gaspar A. **Novo Tratamento da Fenilcetonúria em Adolescentes e Adultos.** Acta Pediatr. Port. 2003; 4(34): 271-276
- Pinheiro M, J Oliveira, M Santos, H Rocha, M L Cardoso, L Vilarinho **Neoscreen: a software application for MS/MS newborn screening analysis.** Biological and Medical Data Analysis. 2004:450-57
- Vilarinho L, Rocha H, Marcão A, Sousa C, Fonseca H, Bogas M, Vaz Osório R. **Diagnóstico Precoce: Resultados Preliminares do Rastreio Metabólico Alargado.** Acta Ped. Port. 2006;37(5);186-191
- Vilarinho L, Queirós A, Leandro P, Tavares de Almeida I, Rivera I. **Fenilcetonúria Revisitada.** Arq. Med. 2006;20(5-6):161-72
- Rocha J, Vilarinho L, Cabral A, Vaz Osório R, Almeida M. **Consenso para o tratamento nutricional de Fenilcetonúria** Acta. Pediatr. Port. 2007;38(1):44-54
- Rocha J, Martins E, Cabral A, Almeida M. **Consenso para o tratamento nutricional da leucínose**
- Rocha J, Cabral A, Almeida M. **Consenso para o tratamento nutricional da acidúria glutárica tipo I.** Acta. Pediatr. Port. 2007;38(5):215-22
- No nº 2 da revista Tribólicas editada pela APOFEN, foi apresentado um resumo do artigo Diagnóstico Precoce: **Resultados Preliminares do Rastreio Metabólico Alargado**, publicado em 2006 na Acta Pediátrica Portuguesa
- No nº 3 da mesma revista foi publicado o trabalho **Consenso para o tratamento nutricional da fenilcetonúria – O início de um novo ciclo?**, 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, Locatteli M, Santorelli FM, Uziel G, Vilarinho L, Dionisi-Vici C. **Spectrum of MMACHC mutations on italian and portuguese patients with combined methylmalonic aciduria and homocystinuria, cbIC type.** Mol. Genet. Metab. 2008, 93:475-80
- Quental S, Macedo-Ribeiro S, Matos R, Vilarinho L, Martins E, Teles EL, Rodrigues E, Diogo L, Garcia P, Eusébio S, Gaspar A, Sequeira S, Furtado F, Lança I, Amorim A, Prata MJ. **Molecular and structural analyses of maple syrup urine disease and identification of a founder mutation in a portuguese-gypsy community.** Mol. Genet. Metab. 2008;94:148-56
- Alfaro M, Simão C, Campos T, Madeira M e Almeida M. **Hipotiroidismo e insuficiência renal terminal no período neonatal.** Acta Med. Port. 2008;21:379-82

- Rocha J, Diogo L, Cabral A, Almeida M. **Consenso para o tratamento nutricional das Acidúrias Isovalérica, Propiônica e Metilmalônica.** 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, Rodríguez-Pombo P, Ugarte M, Vilarinho L, Amorim A, Prata MJ. **Revisiting MSUD in Portuguese Gypsies: evidence for a founder mutation and for a mutational hotspot within the BCKDHA gene.** Ann Hum Genet. 2009 May;73(Pt 3):298-303.
- Paixão P, Almeida S, Gouveia P, Vilarinho L, Vaz Osório R. **Prevalence of human cytomegalovirus congenital infection in Portuguese newborns.** Euro Surveill. 2009;14(9):13-5
- 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.** 2009. ISBN: 978-972-8643-39-3
- Almeida M, Rocha J, Bastos A. **Tirosinemia tipo I – Informação para Pais e Professores,** 2009. ISBN:978-972-8643-39-3
- Martins L, Bandeira A, Rocha H, Marcão A, Vilarinho L. **Benefícios do Rastreio Neonatal nas Doenças da β -oxidação Mitocondrial dos Ácidos 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 Aug;100(4):385-7.
- Rocha J, Almeida M, Carmona C, Cardoso ML, Borges N, Soares I, Salcedo G, Reis Lima M, Azevedo I, van Spronsen F **The Use of Prealbumin Concentration as a Biomarker of Nutritional Status in Treated Phenylketonuric Patients.** Ann Nutr Metab. 2010;56:207-211
- Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcão A, Fonseca H, Bogas M, Osório RV. **Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry.** J Inherit Metab Dis. 2010 Dec;33(Suppl 3):S133-8
- McHugh DM, Rocha H, Vilarinho L, Zakowicz W, e al. **Clinical validation of cut-off target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: A worldwide collaborative Project.** Genet. in Med. 2011;13(3):230-54
- Martins E, Cardoso ML, Rodrigues E, Barbot C, Ramos A, Bennett M, Leão Teles E, Vilarinho L. **Short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: the clinical relevance of an early diagnosis and report of four new cases.** J. Inherit. Metab. Dis. 2011;34(3):835-42
- Martins E, Vilarinho L, Esteves S, Lopes Marques M, Amorim A, Azevedo L. **Consequences of primer binding-sites polymorphisms on genotyping practice.** Open J. Genet. 2011;1:15-17
- Vilarinho L, Esteves S, Ramos E, Amorim A, Azevedo L. **PAH mutational spectrum: still expanding.** Open J. Genet. 2011;1:9-12
- Cozar M, Urreiziti R, Vilarinho L, Grosso C, Kremer R, Asteggiano G, Dalmau J, Garcia M, Vilaseca M, Grinberg D, Balcells S. **Identification and functional analyses of CBS alleles in Spanish and Argentinian homocystinuric patients.** Hum. Mutat. 2011;32(7):835-42
- Martins E, Santos Silva E, Vilarinho S, Saudubray J, Vilarinho L. **Neonatal cholestasis: an uncommon presentation of hyperargininemia.** J Inherit Metab Dis. 2010 Dec;33(Suppl 3):S503-6
- Rocha H, Ferreira R, Carvalho J, Vitorino R, Santa C, Lopes L, Gregersen N, Vilarinho L, Amado F. **Characterization of mitochondrial proteome in a severe case of ETF-QO deficiency.** J Proteomics. 2011 Dec 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;2011:587602

- Beckhauser M, Peruchi M, de Luca G, Lin K, Esteves S, Vilarinho L, Lin J. **Neuroradiological findings of an adolescent with early treated phenylketonuria: is phenylalanine restriction enough?**. Clin Pract. 2011 May 3;1(2):e25
- Rocha J, Martins M. **Oxidative stress in Phenylketonuria: future directions**. J Inherit Metab Dis. 2012 May; 35(3):381-98.
- MacDonald A, Rocha J, van Rijn M, Feillet F. **Nutrition in phenylketonuria**. Mol Genet Metab. 2011;104 Suppl:S10-8.
- Dokoupil K, Gokmen-Ozel H, Lammardo A, Motzfeldt K, Robert M, Rocha J, van Rijn M Ahring K, Belanger-Quintana A, MacDonald A. **Optimising growth in phenylketonuria: Current state of the clinical evidence base**. 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**, 2011. ISBN: 978-972-8643-66-9
- Vilarinho L, Marques JS, Rocha H, Ramos A, Lopes L, Narayan SB, Bennett MJ. **Diagnosis of a patient with a kinetic variant of medium and short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency by newborn screening**. Mol Genet Metab. 2012 Jul;106(3):277-80
- Alves E, Henriques BJ, Rodrigues JV, Prudêncio P, Rocha H, Vilarinho L, Martinho RG, Gomes CM. **Mutations at the flavin binding site of ETF:QO yield a MADD-like severe phenotype in Drosophila**. Biochim Biophys Acta. 2012 Aug;1822(8):1284-92
- Marquardt G, Manos SM, Peterson CK, Mayfield Gibson SK, Sevier DW, Lee SY, Park HD, Khneisser I, Browning P, Gulamali-Majid F, Watson MS, Eaton RB, Sahai I, Ruiz C, Torres R, Seeterlin MA, Stanley EL, Hietala A, McCann M, Campbell C, Hopkins PV, de Sain-Van der Velden MG, Elvers B, Morrissey MA, Sunny S, Knoll D, Webster D, Frazier DM, McClure JD, Sesser DE, Willis SA, Rocha H, Vilarinho L, John C, Lim J, Caldwell SG, Tomashitis K, Castiñeiras Ramos DE, Cocho de Juan JA, Rueda Fernández I, Yahyaoui Macías R, Egea-Mellado JM, González-Gallego I, Delgado Pecellin C, García-Valdecasas Bermejo MS, Chien YH, Hwu WL, Childs T, McKeever CD, Tanyalcin T, Abdulrahman M, Queijo C, Lemes A, Davis T, Hoffman W, Baker M, Hoffman GL. **Enhanced interpretation of newborn screening results without analyte cutoff values**. Genet Med. 2012 Jul;14(7):648-55
- Martins E, Marcão A, Bandeira A, Fonseca H, Nogueira C, Vilarinho L. **Methionine Adenosyltransferase I/III Deficiency in Portugal: High Frequency of a Dominantly Inherited Form in a Small Area of Douro High Lands**. JIMD Rep. 2012;6:107-12
- Dokoupil K, Gokmen-Ozel H, Lammardo AM, Motzfeldt K, Robert M, Rocha JC, van Rijn M Ahring K, Belanger-Quintana A and MacDonald A. **Optimising growth in phenylketonuria: Current state of the clinical evidence base**. Clinical Nutrition. 2012;31(1):16-21
- Rocha JC, 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**. JIMD Rep. 2013;11:25-30.
- Ventura FV, Leandro P, Luz A, Rivera IA, Silva MF, Ramos R, Rocha H, Lopes A, Fonseca H, Gaspar A, Diogo L, Martins E, Leão-Teles E, Vilarinho L, Tavares de Almeida I. **Retrospective study of the medium-chain acyl-coA dehydrogenase deficiency in Portugal**. Clin Genet. 2014 Jun;85(6):555-61.
- Ferreira F, Esteves S, Almeida LS, Gaspar A, da Costa C, Janeiro P, Bandeira A, Martins E, Teles EL, Garcia P, Azevedo L, Vilarinho L. **Trimethylaminuria (fish odor syndrome): genotype characterization among Portuguese patients**. Gene 2013 Sep 15; 527(1): 366-70.

Couce ML, Sánchez-Pintos P, Diogo L, Leão-Teles E, Martins E, Santos H, Bueno MA, Delgado-Pecellín C, Castiñeiras DE, Cocho JA, García-Villoria J, Ribes A, Fraga JM, Rocha H. **Newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: regional experience and high incidence of carnitine deficiency.** *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Jul 10;8:102

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

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

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

Pinho e Costa P, Vilarinho L. **Incidência da deficiência da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média (MCAD) em Portugal.** *Boletim Epidemiológico Observações.* 2014;7:30-31

de Bruin E, Loeber JG, Meijer A, Castillo GM, Cepeda ML, Torres-Sepúlveda MR, Borrajo GJ, Caggana M, Giguere Y, Meyer M, Fukushi M, Devi AR, Khneisser I, Vilarinho L, von Döbeln U, Torresani T, Mackenzie J, Zutt I, Schipper M, Elvers LH, Koopmans MP. **Evolution of influenza pandemic in 13 countries from 5 continents monitored by protein microarray from neonatal screening bloodspots.** *J Clin Virol.* 2014 Sep;61(1):74-80.

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

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

Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Fonseca H, Lopes L, Carvalho I, Marcão A., Pinho e Costa P. **Programa Nacional de Diagnóstico Precoce: 35 anos de atividade (1979-2014).** *Boletim Epidemiológico Observações.* 2015;7:3-4

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

Anexos

- Anexo 1** – Despacho de 13 de abril de 1981. Criação da primeira Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce e do Centro Coordenador Nacional
- Anexo 2** – Despacho nº 752/2010, de 12 de janeiro. Aprovação do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce
- Anexo 3** – Despacho nº 4502/2012, de 29 de março. Nomeação dos Órgãos de Coordenação do PNDP
- Anexo 4** – Despacho nº 7352/2015, de 26 de junho. Alteração dos elementos que integram os Órgãos de Coordenação do PNDP
- Anexo 5** – PNDP - Inquérito para os médicos dos Centros de Tratamento
- Anexo 6** – IPAC - Anexo Técnico de Acreditação Nº E0015-2. Acreditação de ensaios laboratoriais
- Anexo 7** – Despacho nº 1261/2014, 14 de janeiro. Comparticipação da sapropterina Kuvan
- Anexo 8** – Programa da formação “Um dia com o Diagnóstico Precoce” (12ª edição, 2015)
- Anexo 9** – PNDP - Folheto informativo sobre o Programa para pais
- Anexo 10** – PNDP - Cartaz de divulgação do Programa para pais
- Anexo 11** – ANFQ - Folheto informativo sobre a FQ para pais
- Anexo 12** – Boletim informativo “Tribólicas” da APOFEN
- Anexo 13** – Despacho nº 4326/2008, de 19 de fevereiro. Centros de tratamento dos hospitais



Anexo 1 – Despacho de 13 de abril de 1981. Criação da primeira Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce e do Centro Coordenador Nacional

MINISTÉRIO DOS ASSUNTOS SOCIAIS

Gabinete do Ministério

Despacho ¹

São criados junto do Instituto de Genética Médica a Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce e o Centro Coordenador Nacional.

À Comissão Nacional competirá:

Elaborar o plano de cobertura de todo o território nacional do diagnóstico das hiperfenilalaninémias, hipotiroidismo e outras entidades que venham a revelar-se como susceptíveis de beneficiarem do esquema deste tipo de diagnóstico, por interesse social, frequência e preço;

Definir o número e a localização dos centros regionais;

Controlar a execução do plano de cobertura e a qualidade e preço das análises em causa;

Elaborar os protocolos que os centros de rastreio deverão seguir;

Propor ao Ministério dos Assuntos Sociais (ou ao Secretário de Estado da saúde) todas as medidas directa ou indirectamente relacionadas com aquele diagnóstico e que entenda de utilidade para o programa de cobertura;

A Comissão nacional será composta por um presidente e dois vogais, sendo desde já designados para tais cargos, respectivamente, o Dr. Jacinto Adriano Ferreira Alves de Magalhães, chefe de clínica de genética médica e director do Instituto de Genética Médica, e os Drs. Rui Manuel Correia Vaz Osório, chefe de clínica de genética, e Jorge Luís Appere Lopes do Rosário, professor catedrático de genética da Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade Nova de Lisboa.

Ao Centro Coordenador nacional competirá a formação de pessoal dos centros de diagnóstico precoce, o controle de qualidade a nível nacional a relação com centros internacionais para controle de qualidade a nível europeu e o estabelecimento de um ficheiro nacional, para o que receberá de cada centro regional um relatório mensal de movimento.

O centro regional do norte funcionará no Centro Coordenador Nacional, cujo serviço de secretariado será, na fase inicial, assegurado pela actual secretaria do Instituto de Genética Médica.

Fixam-se como objectivos para o ano de 1981 a criação de um segundo centro regional em Lisboa, o implementar o programa em todas as capitais de distrito com a nomeação de um delegado a nível distrital e o desenvolver o diagnóstico precoce do hipotiroidismo ao nível já atingido pela PKU, a fim de que haja um absoluto paralelismo nas duas acções.

Ministério dos assuntos Sociais, 13 de Abril de 1981. – O Ministério dos Assuntos Sociais, *Carlos Matos de Macedo*.

¹ Publicado no *Diário da República*, 2.^a série – N.º 91 – 24 de abril de 1981, p. 3151.

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

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Gabinete do Secretário de Estado Adjunto e da Saúde

Despacho n.º 752/2010 ¹

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

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

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

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

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

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

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

Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

I – Introdução

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

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

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

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

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

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

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

II — Contexto em Portugal

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

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

doenças como a fibrose quística, hiperplasia congénita da supra-renal e deficiência da biotinidase foram rastreadas em estudos-piloto e poderão futuramente vir a ser incluídas no Programa Nacional.

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

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

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

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

III – Objectivos

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

Geral:

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

Específicos:

- 1 – Rastrear e diagnosticar precocemente, na criança, doenças hereditárias ou não, cujo tratamento evite atraso mental, doença física irreversível ou a morte;
- 2 – Encaminhar os doentes identificados para os Centros de Tratamento da rede nacional;
- 3 – Contribuir para a gestão integrada dos cuidados e a resposta às necessidades desses doentes e das suas famílias;
- 4 – Promover a investigação nessas doenças e a disseminação do conhecimento;
- 5 – Desenvolver intervenções que melhorem o conhecimento das doenças identificadas pelo rastreio na comunidade e entre os profissionais de saúde.

IV – População –alvo

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

V – Horizonte temporal

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

VI – Estratégias

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

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

1 – Estratégias de intervenção

- E1 – Identificar as doenças hereditárias ou não, incluídas no rastreio neonatal, de acordo com os estudos de custo/eficiência, a evidência científica e os recursos disponíveis.
- E2 – Assegurar a realização do rastreio neonatal, recorrendo aos procedimentos laboratoriais de maior qualidade para cada doença em particular.
- E3 – Definir critérios para a confirmação do diagnóstico dos casos identificados pelo rastreio, de acordo com a melhor evidência científica.
- E4 – Estruturar a rede nacional de centros de tratamento, que assegure a universalidade do acesso e a mais elevada qualidade dos cuidados prestados em todo o ciclo de vida.
- E5 – Encaminhar precocemente e de forma adequada os doentes para os centros de tratamento da rede nacional.
- E6 – Promover a elaboração e difusão pelos centros de tratamentos e outros serviços de saúde de protocolos e orientações técnicas de boa prática profissional, para o acompanhamento clínico dos doentes.
- E7 – Identificar de forma sistemática as necessidades de saúde não satisfeitas dos doentes identificados pelo rastreio, ao longo do seu ciclo de vida.
- E8 – Promover e colaborar na monitorização dos ganhos em saúde dos doentes diagnosticados pelo PNDP e seguidos nos centros de tratamento da rede nacional.
- E9 – Propor a inclusão nos contratos-programa com os hospitais, de financiamento específico para os centros de tratamento da rede nacional.
- E10 – Divulgar os apoios sociais e os recursos existentes de que possam beneficiar os doentes seguidos nos centros de tratamento da rede nacional.

- E11 — Facilitar a articulação com as associações de doentes nesta área, de modo a manter a escuta e colaboração permanente no interesse dos doentes.
- E12 — Colaborar na divulgação dos projectos de investigação e desenvolvimento (I&D) relativos às doenças identificadas pelo rastreio neonatal.
- E13 — Participar na divulgação dos programas de financiamento de I&D junto da comunidade científica, no âmbito das doenças abrangidas pelo PNDP.
- E14 — Promover e colaborar em iniciativas que visem facilitar o acesso a novos medicamentos para as doenças diagnosticadas pelo rastreio neonatal.
- E15 — Divulgar de forma activa junto dos centros de tratamento, serviços de saúde e comunidade, os recursos existentes em Portugal e na União Europeia na prevenção, tratamento e investigação nas doenças abrangidas pelo PNDP.
- E16 — Procurar participar nas iniciativas que decorrem a nível europeu no âmbito do rastreio neonatal, quer se relacionem com aspectos científicos, normativos ou outros.

2 — Estratégias de formação

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

3 — Estratégias de colheita e análise de informação

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

VII – Estrutura

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

1 – Órgãos de coordenação

São órgãos de coordenação do PNDP, os seguintes:

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

1.1 – Composição dos órgãos

A composição dos órgãos de coordenação é a seguinte:

a) Presidente: é o presidente do Conselho Directivo do INSA, podendo delegar numa personalidade de reconhecido mérito científico;

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

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

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

1.2 – Funções dos órgãos

As funções dos órgãos são as seguintes:

- a) Presidente

Compete ao Presidente, genericamente:

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

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

- 1 – Acompanhar de forma permanente o desenvolvimento do PNDP;

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

c) Comissão Executiva

Compete à Comissão Executiva, genericamente:

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

2 – Estruturas associadas

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

2.1 – Estruturas associadas

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

2.2 – Articulação

a) Unidade de Rastreio Neonatal

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

b) Área de Produtos Dietéticos Hipoproteicos

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

c) Base de dados das fichas

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

d) Website do INSA

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

VIII — Acompanhamento e avaliação

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

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

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Despacho n.º 4502/2012 ¹

Nomeação dos Órgãos de Coordenação do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

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

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

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

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

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

Presidente do PNDP será:

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

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

Presidente do PNDP será:

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

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

A Comissão Técnica Nacional (CTN) é constituída pelos seguintes elementos:

Pela Prof.^a Doutora Maria do Céu Machado, Professora Associada de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Chefe de Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE;

Pelo Prof. Doutor Alberto António Caldas Afonso, Professor Associado de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Chefe de Serviço de Pediatria, Hospital São João EPE, Porto;

Pelo Prof. Doutor João Manuel Videira Amaral, Professor Catedrático Jubilado de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa;

Pelo Prof. Doutor José Henrique de Barros, Professor Catedrático de Epidemiologia e Diretor do Departamento de Epidemiologia Clínica, Medicina Preditiva e Saúde Pública da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto;

Pela Dra. Maria Eufémia Reis Martins Ribeiro, Chefe de Serviço de Ginecologia e Obstetrícia e especialista de Genética Clínica, Diretora Clínica da Clíipóvoa/Espírito Santo Saúde, Hospitais Privados de Portugal, SGPS, S. A.;

E Dr Rui Vaz Osório, Chefe de Serviço de Genética

A Comissão Executiva (CE) é constituída pelos seguintes elementos:

Pela Doutora Laura Ferreira Teixeira Vilarinho, Investigadora Auxiliar, Responsável da Unidade de Rastreio Neonatal, do Departamento de Genética, do INSA, que será a sua Coordenadora;

Pelo Doutor Paulo Manuel de Castro Pinho e Costa, Investigador Principal da Unidade de Investigação e Desenvolvimento, do Departamento de Genética, do INSA;

E pela Doutora Luísa Maria Diogo Matos, Chefe de Serviço de Pediatria, Responsável pelo Centro de Tratamento do PNPD de Coimbra, no Hospital Pediátrico de Coimbra.

12 de março de 2012. — O Presidente do INSA, I. P., *Prof. Doutor José Pereira Miguel*.

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

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Despacho n.º 7352/2015 ¹

Alteração dos elementos que integram os órgãos de coordenação do PNDP

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

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

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

1 — O Presidente do PNDP passe a ser o Dr. Fernando de Almeida, Presidente do Conselho Diretivo do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I. P., e

2 — A Dr.ª Maria Eufémia Reis Martins Ribeiro, é substituída pela Dr.ª Rosa Arménia Martins Campos, assistente hospitalar graduada de Pediatria do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho (pediatra com competência em endocrinologia).

3 — O presente despacho produz efeitos a 20 de novembro de 2014.

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

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

Anexo 5 – PNDP - Inquérito para os médicos dos Centros de Tratamento

Parâmetros do Inquérito aos Centros de Tratamento

Geral

Diagnóstico
 DN
 Idade atual
 Nome Mãe
 Nome Doente
 Prematuridade
 Idade gestacional
 Idade 1º teste
 Idade 2º teste
 Idade do 1º contacto
 Idade colheita confirmação
 Clínica
 Idade início
 Clínica Crónica
 Clínica Aguda (Crise)
 Nº crises
 Tratamento específico
 Idade início
 Dieta
 Fármacos & Suplementos
 Seguimento atual
 Sem seg.tº atual: Alta, Transf. outro centro ttº, Abandono
 Sem seg.tº atual: Idade UC

Clínica Crónica

ADPM/défice intelectual
 Atraso ponderal
 Atraso estatural
 Micro/macrocefalia
 Hematológico
 Cardíaco
 Muscular
 Renal
 Neurológico
 Hepática
 Visual
 Outra (qual)

Clínica Aguda

Hipoglicémia
 Acidose metabólica
 Coma
 Rabdomiólise
 Hiperamoniémia
 Transaminite/Hepatite
 Outra (qual)

Tratamento específico

Sim
 Vigilância apenas

Dieta

Hipoproteica
 Hipolipídica
 Outra (qual)

Fármacos & Suplementos

AA isolados
 AA mistura
 AG essenciais
 Antiepilépticos
 Benzoato sódio
 Betaina
 Bicarbonato
 Carnitina
 Fenilbutirato sódio
 Biotina
 MCT
 Outro (qual)

Anexo 6 – IPAC - Anexo Técnico de Acreditação Nº E0015-2. Acreditação de ensaios laboratoriais

INSTITUTO PORTUGUÊS DE ACREDITAÇÃO **IPAC**
ACREDITAÇÃO
 PORTUGUESE ACCREDITATION INSTITUTE
 Rua António Gálvao, 2 2º 2825-913 CAPARICA, Portugal
 Tel: +351 212 746 220 Fax: +351 212 746 222
 admin@insa.pt www.insa.pt

Anexo Técnico de Acreditação Nº E0015-2
Accreditation Annex nr.

A entidade a seguir indicada está acreditada como Laboratório Clínico, segundo a norma NP EN ISO 15189:2007

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

Endereço Rua Alexandre Herculano, nº 321
4000-055 Porto
Address

Contacto Helena Torgal
Contact

Telefone 223401100
Fax 223401109
E-mail helena.torgal@insa.min-saude.pt
Internet www.insa.pt

Resumo do Âmbito Acreditado Accreditation Scope Summary

Análises Clínicas Clinical Analysis

Nota: ver n(ais) p(ágina)s seguinte(s) a descrição completa do âmbito de acreditação. Note: see in the next page(s) the detailed description of the accredited scope.

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

Os exames laboratoriais podem ser realizados segundo as seguintes categorias: **The examination may be performed by the following categories:**

0 Exames laboratoriais realizados nas instalações permanentes do laboratório 0 Examination performed at permanent laboratory premises
 1 Exames laboratoriais realizados fora das instalações do laboratório ou em laboratórios móveis 1 Examination performed away from the permanent laboratory or at a mobile laboratory
 2 Exames laboratoriais realizados nas instalações permanentes do laboratório e fora destas 2 Examination performed away from and at the permanent laboratory

O IPAC é signatário dos Acordos de Reconhecimento Mútuo da EA e do ILAC IPAC is a signatory to the EA/ILAC and ILAC/EA

O presente Anexo Técnico está sujeito a modificações, suspensões temporárias e eventual anulação, podendo a sua actualização ser consultada em www.insa.pt This Annex can be modified, temporarily suspended and eventually withdrawn, and its status can be checked at www.insa.pt

Edição n.º 1 - Emitido em - Página 1 de 2 Edição n.º 1 - Emitido em - Página 2 de 2

INSTITUTO PORTUGUÊS DE ACREDITAÇÃO **IPAC**
ACREDITAÇÃO
 PORTUGUESE ACCREDITATION INSTITUTE
 Rua António Gálvao, 2 2º 2825-913 CAPARICA, Portugal
 Tel: +351 212 746 220 Fax: +351 212 746 222
 admin@insa.pt www.insa.pt

Anexo Técnico de Acreditação Nº E0015-2
Accreditation Annex nr.

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

Nº	Amostra	Exame laboratorial/Método	Procedimento	Categoria
nr	Sample	Examination/Method	Procedure	Category
ANÁLISES CLÍNICAS				
CLINICAL ANALYSES				
1	Sangue seco em papel de filtro	Rastreio Neonatal de Hipotireoidismo Congénito-TSH por Fluorimunoensaio de resolução temporal	DGH URN-PE01	0
2	Sangue seco em papel de filtro	Rastreio Neonatal de Hipotireoidismo Congénito-T4 por Fluorimunoensaio de resolução temporal	DGH URN-PE01	0
FIM END				

Notas:
 Notes:
 Este laboratório possui um âmbito de acreditação com descrição padrão, a qual admite a capacidade para implementar novas versões de documentos normativos no âmbito da acreditação.
 O Laboratório tem disponível para consulta uma Lista de Ensaios Acreditados sob acreditação permanentemente atualizada, indicando para cada um dos exames qual a versão do documento normativo a que corresponde a acreditação.
 O responsável pela aprovação da Lista de Ensaios Acreditados sob acreditação é a Dr.ª Laura Vilarinho.
 -DGH URN-PExx indica procedimento interno do Laboratório

O âmbito de acreditação compreende a actividade de colheita de amostras para os exames laboratoriais constantes deste Anexo Técnico quando realizada nas instalações do laboratório (Rua Alexandre Herculano, nº 321 / 4000-055 Porto).

O IPAC é signatário dos Acordos de Reconhecimento Mútuo da EA e do ILAC IPAC is a signatory to the EA/ILAC and ILAC/EA

O presente Anexo Técnico está sujeito a modificações, suspensões temporárias e eventual anulação, podendo a sua actualização ser consultada em www.insa.pt This Annex can be modified, temporarily suspended and eventually withdrawn, and its status can be checked at www.insa.pt

Edição n.º 1 - Emitido em - Página 2 de 2 Edição n.º 1 - Emitido em - Página 2 de 2

Anexo 7 – Despacho n.º 1261/2014, 14 de janeiro. Comparticipação da sapropterina Kuvan

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Gabinete do Secretário de Estado da Saúde

Despacho n.º 1261/2014 ¹

Alteração dos elementos que integram os órgãos de coordenação do PNDP

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

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

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

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

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

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

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

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

Anexo 8 – Programa da formação “Um dia com o Diagnóstico Precoce” (12ª edição, 2015)

**‘teste do pezinho
o que é?**

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

Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce



Instituto Nacional de Saúde
Doutor Ricardo Jorge

Local da formação:

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

N 41º 8' 39,23"
W 8º 36' 19,75"

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

Inscrição: no valor de €20 (vinte euros), o pagamento é efetuado por transferência bancária para o NIB 0781 0112 00000004045 61. A inscrição será confirmada pelo Gabinete de Formação após receção do comprovativo da transferência.

Data limite de inscrição: 07 de Outubro de 2015

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

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

**Um dia com o
Diagnóstico Precoce**

12ª Edição

PORTO

14 de Outubro de 2015



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

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

Um dia com o Diagnóstico Precoce....

Programa:

08:45 - Receção e entrega de documentação

09:10h - Abertura

09:15h - Organização do Programa Nacional do Diagnóstico Precoce
Laura Vilarinho (INSA)

09:40h - Rastreio neonatal alargado a 25 patologias
Hugo Rocha (INSA)

10:10h - Estudo piloto da Fibrose Quística
Ana Marção (INSA)

10:40h - Rastreio neonatal e bioética
Paulo Pinho e Costa (INSA)

11:00h - Coffee break

**Um dia com o
Diagnóstico Precoce**

11:30h - Experiência de um Centro de Tratamento
Centro Hospitalar do Porto
Esmeralda Martins - Pediatra
Manuela Almeida - Nutricionista

12:30h - Discussão

13:00h - Almoço livre

14:30h - Mesa Redonda - Normas de colheita; armazenamento; envio, etc.
Laura Vilarinho, Paulo Pinho e Costa (INSA)

15:30h - Dúvidas, problemas, etc.
Discussão global

16:00h - Visita à Unidade de Rastreio Neonatal

17:00h - Encerramento



Anexo 9 – PNDP - Folheto informativo sobre o Programa para pais

06 Obrigatória? / Mandatory?

_O rastreio é obrigatório?

“Não é, e estará sempre dependente da vontade dos pais. Porém, dado que para todas as doenças estudadas existe tratamento, as vantagens para o bebé e para o ambiente em que se está inserido são claras e evidentes. A não realização do rastreio não implica qualquer perda de direitos quer para o bebé quer para os pais.”

_Is the screening mandatory?

No, in Portugal the neonatal screening depends of the parents will. However, since all the screened disorders are treatable, the advantages for the baby and his family are evident.

Colabore connosco no pezinho do bebé, pode estar o seu futuro

Programa Nacional de Rastreio Neonatal
Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge
Rua Alexandre Herculano, 321
4100-015 Porto

Para qualquer dúvida pode contactar o Secretariado através dos telefones:
223401168 / 223401157 / 223401170
Ou via e-mail: pa@diagnostico precoce.pt
Ou site: www.diagnostico precoce.pt
ou www.insa.pt

IPAC
Instituto Português de Acreditação e Certificação

Teste do pezinho o que é?

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

“Newborn Screening, what it is?”

The National Newborn Screening Program diagnoses and treats some life threatening disorders in the first weeks of life.

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

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

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

_Some children are born with severe diseases that are very difficult to diagnose clinically in the first weeks of life, but later develop mental retardation, severe neurological disturbances, hepatic dysfunction or even sudden death.

However, with a blood analysis, it is possible, from the third day of life, to diagnose these diseases, in order to start treatment before the onset of symptoms.

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

_Que doenças se diagnosticam em Portugal com este Programa?

Atualmente rastreiam-se 24 Doenças Hereditárias do Metabolismo e o Hipotireoidismo Congénito e está a decorrer um estudo para a Fibrose Quística.

_Currently, 24 inborn errors of metabolism (genetic disorders), congenital hypothyroidism and cystic fibrosis are included.

_Doenças Hereditárias do Metabolismo

“Nas Doenças Hereditárias do Metabolismo a criança não consegue utilizar determinadas substâncias que fazem parte da sua alimentação, e que em excesso são tóxicas para o fígado, sistema nervoso central, etc...”

“Na maioria dos casos, a solução é alimentar a mais rapidamente possível com uma dieta especial em que essas substâncias sejam devidamente controladas.”

_Inborn Errors of Metabolism

“In most of the inborn errors of metabolism the baby cannot metabolize some natural substances present in his diet, which accumulate and become toxic to the liver, nervous system, and other organs.”

“In most cases, a special diet makes it possible to control adequately those substances. This special diet must be started as soon as possible. In some cases, it is enough to avoid prolonged fasting.”

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

_Como devem proceder os pais, quando nasce o bebé?

Nas Maternidades, Hospitais, e Centros de Saúde, existem fichas apropriadas para a colheita de sangue.

_When the baby is born, how can parents test their child?

In the maternity, hospital or health centers there are appropriate cards with the filter paper to collect the blood samples.

_A partir do 3º dia de vida e se possível até ao 6º, os pais devem levar o bebé a um desses locais para fazer a colheita de sangue.

_To perform the test the parents should take the baby for blood sampling. This has to be done between the third day of life, first choice, or until the sixth day.

Com uma ou duas picadas no calcanhar do bebé consegue-se o sangue suficiente, que é colhido para o papel de filtro e, depois de seco, enviado pessoalmente ou pelo correio para a Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP onde são realizadas todas as análises sendo uma Unidade acreditada pelo IPAC.

_The blood sampling is done from the heel of the baby. The heel is pricked and the blood collected to the filter paper in the card. The blood spot is allowed to dry and after is sent by mail to Newborn Screening Metabolism and Genetics Unit of National Institute of Health Doutor Ricardo Jorge, I.P. which are performed all analyzes being one unit accredited by IPAC.

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

_Os pais são avisados dos resultados?

Um programa deste tipo, com análises gratuitas e abrangendo todos os recém-nascidos, não permite o envio de resultados.

_How do parents access the result of test?

As this National Newborn Program screens all the babies resident in Portugal is not

05 Que resultados esperar? / Which results can be expected?

_Que resultados se podem esperar se o bebé for afetado?

Se o diagnóstico for feito precocemente e o tratamento ou dieta iniciados nas primeiras semanas de vida, o prognóstico é bom, embora varie de doença para doença, uma vez que os vários tratamentos apresentam diferentes graus de dificuldade e eficácia. Em Portugal existem Centros de Tratamento especializados para todas as patologias rastreadas ao longo do Continente e nas Regiões Autónomas da Madeira e dos Açores.

Para mais informações, podem consultar na Internet o endereço atrás referido.

_Which results can be expected if the baby is affected?

When both the diagnosis and treatment occur within the first days of life, the prognosis is good, although this depends of the disease, as the differently treatments present diverse types of difficulty and effectiveness. In Portugal there are specialized treatment centers for all diseases tracked throughout the continent and the autonomous regions of Madeira and the Azores.

For more information, the internet site referred before can be looked up.

Disponível em: http://www.diagnostico precoce.org/Inst_R_Jorge_Folheto_Testes_Pezinho_PT_3C.pdf

65

Anexo 10 – PNDP - Cartaz de divulgação do Programa para pais

GOVERNO DE PORTUGAL
MINISTÉRIO DA SAÚDE

Instituto Nacional de Saúde
Doutor Ricardo Jorge

O teste do pezinho na internet

Sabia que

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

Apresente no Centro de Saúde o talão que lhe entregaram na altura da colheita, e aí será ajudado.

E se não tiver acesso à internet?

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

Comissão Executiva
do Programa Nacional
de Rastreio Neonatal

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

Anexo 11 – ANFQ - Folheto informativo sobre a FQ para pais



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

Associação Nacional de Fibrose Quística

Lisboa, 2012. Disponível em:

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

Anexo 12 – Boletim informativo “Tribólicas” da APOFEN



Porque sou especial!

boletim informativo

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

APOFEN nos Açores

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

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

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

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

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

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

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

Obrigado a Todos os Amigos de Ponta Delgada.

Rui Barros Silva



6 de JUNHO . 14:30 . PALÁCIO DE CRISTAL . PORTO

LAPSO NA TRIBÓLICAS

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

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

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

Porém, pelo modo como nos tem sido possível conhecer a equipa das “Metabólicas” do Hospital de São João, também é devido um pedido de desculpas mais institucional, pelo facto de, com este lapso, provavelmente termos deixado passar a ideia de não reconhecermos que no Hospital de São João existe um trabalho de equipa muito virtuoso deste trio- Doutora Elisa Leão Teles, Doutora Esmeralda Rodrigues e Dra. Carla Vasconcelos –. Alargamos o nosso pedido de desculpa, procurando assim, ressaltar expressamente o nosso reconhecimento sobre as evidências do excelente trabalho que é desenvolvido no HSJ, quer no tratamento quer no acompanhamento dos portadores de DHMP e suas famílias. Muito Obrigado.

Rui Barros Silva

apoio:

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

Alterações do IRS

Com as alterações que a reforma do IRS introduziu no que diz respeito às despesas que o Fisco passa a aceitar como deduções de saúde, houve uma redução no que se aceita como despesas de saúde. E há que ter alguns cuidados.

Quando temos uma fatura relativa à aquisição de bens numa farmácia, apenas os medicamentos que tenham sido adquiridos à taxa reduzida podem ser considerados no âmbito da dedução como despesas de saúde. Se numa mesma fatura constam bens à taxa de 6% e à taxa de 23%, não é possível que a aplicação consiga expurgar as aquisições feitas à taxa reduzida (6%) para poder considerá-las no âmbito da dedução.

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

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

Henrique Pereira

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

CENTRO

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

Sul

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

norte

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

Ajude a APOFEN mantendo as quotas em dia!

Anexo 13 – Despacho n.º 4326/2008, de 19 de fevereiro. Centros de tratamento dos hospitais

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

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

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

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

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

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

Assim, determino o seguinte:

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

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

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

Colabore connosco

no pezinho do bebé pode estar o seu futuro

_Departamento de **Genética Humana**

Instituto Nacional de Saúde *Doutor Ricardo Jorge*

Av. Padre Cruz, 1649-016 Lisboa, Portugal

Tel.: (+351) 217 526 413

Fax: (+351) 217 526 410

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

Centro de Saúde Pública *Doutor Gonçalves Ferreira*

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

Tel.: (+351) 223 401 100

Fax: (+351) 223 401 109

E-mail: pe@diagnosticoprecoce.org

www.diagnosticoprecoce.org

www.insa.pt