

Documento Geral

**do *Toolkit* da Fundação PHG para
Avaliação das Necessidades de
Saúde em relação a
Doenças Congênitas**

Versão 1.1, setembro 2013

Breve introdução ao programa de Nascimento Saudável

Resumo e justificativa do programa

Uma melhor saúde para mães e crianças está no núcleo das Metas de Desenvolvimento do Milênio. A transição epidemiológica, em muitos países de rendas baixa e média (LMIC, abreviatura em inglês), tem sido caracterizada por reduções significativas na morbidade e na mortalidade infantis, principalmente por doenças infecciosas. Como consequência, as doenças congênitas (alterações estruturais e funcionais presentes desde o nascimento, também conhecidas como defeitos de nascimento), são responsáveis por uma proporção crescente de problemas de saúde, morbidade e mortalidade na população.

Foi reconhecido que as Metas de Desenvolvimento do Milênio para a mortalidade infantil não podem ser alcançadas sem progresso na redução da carga de doenças congênitas. Significativamente, em maio de 2010, a Assembleia Mundial da Saúde (AMS) aprovou uma resolução que pede aos Estados-membros para "prevenir defeitos de nascimento, sempre que possível, para implementar programas de triagem e para fornecer suporte contínuo e cuidados a crianças com defeitos congênitos, bem como a suas famílias." Em particular, a resolução da AMS observou que "uma orientação técnica internacional será necessária para ajudar os ministérios com avaliação organizada de requisitos e custos, e com apoio na escolha de prioridades."

Crescentes evidências indicam que 70% das doenças congênitas podem ser evitadas ou devidamente manejadas, levando a reduções substanciais na morbidade e na incapacidade, e sobrevivência e bem-estar aumentados. Isso pode ser conseguido através de intervenções médicas e sociais simples e prontamente disponíveis, bem como o acesso de tecnologias de saúde mais recentes. No entanto, doenças congênitas continuam a ser amplamente não reconhecidas como um importante problema de saúde pública, devido à má compreensão do que é possível atingir, em conjunto com as limitações de recursos e as prioridades concorrentes.

O Programa Nascimento Saudável, na Fundação PHG, respondeu à resolução da AMS, criando uma estrutura e um conjunto de ferramentas disponíveis gratuitamente, concebidos para ajudar ministérios e outros, a nível nacional e regional, a avaliarem as necessidades de saúde em relação a doenças congênitas em seus próprios países, territórios ou regiões, e fazerem um plano racional, com base em evidências, para o desenvolvimento de serviços eficazes para o cuidado e a prevenção dessas condições. Os usuários também são habilitados para selecionar prioridades e implementar ações apropriadas para lidar com as necessidades identificadas. O objetivo final do programa é melhorar os resultados de saúde de pessoas com doenças congênitas, e reduzir a carga dessas condições a nível mundial e, particularmente, nos países de baixa e média rendas, onde a maior parte da carga da doença é encontrada.

Temos, como objetivo, proporcionar os governos e seus parceiros de saúde com ferramentas e dados para construir a base de evidências para o desenvolvimento de serviços que combatam as doenças congênitas, em suas populações, e usarem o conjunto de ferramentas como um foco para a criação, nacional e internacional, de ambientes para garantir melhores serviços a fim de prevenir doenças congênitas e cuidar de pessoas afetadas e de suas famílias, especialmente em países de baixa e média rendas.

Programa da Fundação PHG em Distúrbios Congênitos (Programa Nascimento Saudável)

Doenças congênitas: Carga global de doenças e oportunidades para os cuidados e a prevenção

O que são "doenças congênitas" ou "defeitos congênitos"?

As doenças congênitas podem ser classificadas em três grupos: condições com causas originárias antes da concepção, condições com causas originárias após a concepção, mas antes do nascimento, e condições com causas desconhecidas.

Distúrbios congênitos com causas originárias antes da concepção

Esses resultam, total ou parcialmente, de anomalias no material genético (cromossomos e genes). Eles podem ser herdados ou ocorrer como eventos isolados, e incluem distúrbios cromossômicos, distúrbios de um único gene e distúrbios multifatoriais, devido a uma combinação de fatores genéticos e ambientais (para mais explicações desses termos, consulte o Anexo 1). Condições genéticas, ou parcialmente genéticas, são responsáveis por aproximadamente 80-90% das doenças congênitas cujas causas são conhecidas (40-45% de todas as doenças congênitas).

Distúrbios congênitos com causas originárias após a concepção

Estes são considerados, principalmente, não-genéticos e são causadas por fatores externos que atuam no feto. Eles incluem distúrbios causados por doenças maternas, como a diabetes ou a deficiência de iodo, e aqueles causados por teratogênicos, como infecções maternas, drogas prescritas e recreacionais (incluindo o álcool), poluentes ambientais e agentes físicos, por exemplo, a radiação. Essas causas ambientais são responsáveis por cerca de 10-20% das doenças congênitas cujas causas são conhecidas (5-10% de todas as doenças congênitas).

Causas desconhecidas

Cerca de metade de todas as doenças congênitas não tem uma causa específica reconhecida.

A carga e a distribuição global de doenças congênitas

Números precisos para a carga de doenças congênitas estão faltando para muitos países. Para os fins desse documento, salvo indicação em contrário, as estimativas utilizadas são do Banco Global de Dados Modell de Doenças Congênitas Constitucionais (MGDB, abreviatura em inglês), compiladas pela Professora Bernadette Modell; essas estimativas são de 2010 (para mais informações sobre os números, ver o documento: Introdução à ANS e Metodologia). Os dados do MGDB indicam que, a cada ano, cerca de 2,5 milhões de bebês nascem com uma doença genética grave ou com uma malformação congênita, e cerca de 1,5 milhão de crianças com idade inferior a 5 anos morrem em consequência dessas condições. No entanto, esses números escondem grandes variações substanciais, tanto entre diferentes regiões do mundo e, em alguns casos, entre diferentes grupos étnicos ou geográficos dentro de países ou regiões.

Uma gama de determinantes, a partir do nível individual para os mais amplos fatores sociais, afetam a ocorrência e a gravidade de doenças congênitas. Exemplos de fatores de risco específicos incluem idade avançada dos pais, consanguinidade, residentes em ou originários de lugares onde a malária é comum, deficiências de micronutrientes (folato e iodo), e infecção durante a gravidez. A Tabela 1 mostra a prevalência estimada no nascimento e o número total de nascimentos por ano para diferentes tipos de doenças

congênitas. A prevalência no nascimento é afetada pelo acesso, ou pela implementação, de intervenções de prevenção, tais como o diagnóstico pré-natal e a interrupção da gravidez, além da fortificação, com ácido fólico, dos alimentos.

Tabela 1: Nascimentos anuais, estimados em todo o mundo, afetados por doenças genéticas ou por malformações congênitas (fonte: MGDB)

Tipo de doença congênita	Prevalência no nascimento (/1000 nascidos vivos)	Nascimentos anuais, estimados, afetados em todo o mundo (com base em nascimentos anuais de 133 milhões)
Distúrbios de hemoglobina ¹	2,8	375.000
Distúrbios de um único gene associados à consanguinidade	4,3	570.000
Icterícia neonatal relacionada com deficiência de G6PD ²	1,3	170.000
Outros distúrbios de um único gene ³	4,4	585.000
Doença hemolítica do recém-nascido	0,25	35.000
Desordens cromossômicas	2,8	370.000
Malformações congênitas ⁴	19,2	2.555.000

¹ Inclui doença falciforme (2.4/1000) e talassemias (0.4/1000).

² Não inclui crises hemolíticas, com risco de vida, devido à deficiência de G6PD.

³ Inclui condições dominantes apresentadas por volta de 1 ano de idade (1.4/1000), linha de base ligada ao cromossomo X (1.33/1000) e linhas de base recessivas (1.7/1000).

⁴ Inclui malformações intratáveis e malformações corrigíveis. As malformações congênitas incluem as condições em parte genéticas (como defeitos do tubo neural) e algumas condições causadas por fatores ambientais (por exemplo, defeitos de redução de membros causados pela talidomida), bem como malformações sem causa conhecida.

Distúrbios de um único gene e fatores de risco genético

As desordens de um único gene mais comuns, em todo o mundo, são as hemoglobinopatias (doença falciforme e talassemias), a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) e a fibrose cística. As doenças da hemoglobina, com cerca de 375.000 nascimentos afetados por ano, são particularmente prevalentes em regiões de malária. A África Subsaariana é responsável por cerca de 85-90% dos 325 mil bebês nascidos anualmente com doença falciforme, e as populações afetadas na Europa, nos Estados Unidos e no Caribe se originam, em grande parte, dessa região. As talassemias (50.000 nascimentos afetados por ano) são predominantes na região do Mediterrâneo Oriental, do Oriente Médio, do Norte da África e do Sul e do Leste asiáticos. A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, um fator de risco genético para a icterícia neonatal patológica e a anemia hemolítica, também ocorre com maior prevalência em regiões de malária e em populações provenientes dessas regiões; os nascimentos afetados ocorrem, predominantemente, na África, no Oriente Médio, na Ásia e no Caribe. A fibrose cística ocorre, principalmente, em populações originárias do Norte e do Oeste da Europa.

Um importante fator de risco, para doenças genéticas autossômicas recessivas, são os casamentos consanguíneos. Cerca de 570 mil bebês com distúrbios genéticos autossômicos recessivos são filhos de pais consanguíneos a cada ano. Uniões consanguíneas são habituais em muitos países do Norte da África, do Sul e do Centro da Ásia, e do Oriente Médio.

A incompatibilidade do agente Rh é um fator de risco genético para a doença hemolítica do recém-nascido. Essa condição ocorre, principalmente, em países de baixa e média rendas que carecem de programas preventivos de triagem materna e profilaxia com anti-D.

Além dessas condições, todas as populações têm uma prevalência de base, no nascimento, para doenças monogênicas de cerca de 4,4/1000 nascidos vivos. Tais condições incluem as condições dominantes, apresentadas por volta de 1 ano de idade, e outras doenças recessivas, exceto hemoglobinopatias e deficiência de G6PD. Embora as condições incluídas nessa categoria "de base" são individualmente raras, coletivamente elas representam cerca de 585 mil nascimentos afetados por ano.

Desordens cromossômicas

Cerca de metade dos 370.000 nascimentos anuais afetados por desordens cromossômicas são contabilizados pela Síndrome de Down. O principal fator de risco, para essa condição, é a avançada idade materna (>35 anos). A falta de acesso, tanto ao planejamento familiar quanto aos serviços de diagnóstico pré-natal e prevenção, são os principais determinantes de sua ocorrência.

Doenças multifatoriais

As doenças congênitas multifatoriais geralmente apresentam-se como malformações de órgãos, membros ou sistemas orgânicos (cardiovascular, digestivo, nervoso, respiratório, etc.). As malformações congênitas afetam cerca de 2,5 milhões de nascimentos por ano. Os distúrbios multifatoriais mais comuns são a doença cardíaca congênita (aproximadamente 440.000 nascimentos afetados por ano); condições como os defeitos do tubo neural (185.000 nascimentos anuais afetados) e as fissuras orofaciais (120.000 nascimentos por ano afetados por fissura labial isolada ou do palato) também são significativas.

Distúrbios com causas ambientais

As causas não-genéticas mais importantes de doenças congênitas são infecções congênitas, doença materna e desnutrição, além de drogas recreativas e terapêuticas. Informações precisas não estão disponíveis para a prevalência de nascimento de muitos distúrbios congênitos com causas ambientais, mas o número de nascimentos afetados está suscetível a muitas centenas de milhares de pessoas por ano. Os distúrbios congênitos com causas ambientais podem ter uma grande variedade de manifestações, incluindo dificuldades de aprendizagem, atraso no crescimento e malformações congênitas.

A sífilis congênita é uma das principais causas de mortalidade infantil em países de baixa e média rendas, como resultado da falta de educação, da falta de saúde sexual, do baixo *status* social das mulheres, e da incapacidade, de serviços de saúde, de diagnosticar e tratar doenças sexualmente transmissíveis mais cedo. A rubéola congênita é mais prevalente em países onde os programas de imunização são pouco desenvolvidos. A diabetes materna é um problema significativo em países de renda alta, afetando cerca de 0,5% das gestações, e é provável que seja cada vez mais importante em países com rendas menores, na medida em que o acesso ao estilo de vida e à dieta ocidentais aumenta os níveis de obesidade. O hipotireoidismo congênito causado por deficiência de iodo materno ocorre principalmente em populações com deficiência de iodo, sem acesso ao sal iodado.

A droga recreativa mais importante, ligada a distúrbios congênitos, é o álcool, que em algumas regiões (por exemplo, na Província do Cabo Ocidental da África do Sul) é uma das principais causas de deficiência congênita em crianças, e pode se tornar um problema crescente nas sociedades em que as restrições sociais sobre o consumo de álcool por mulheres estão diminuindo. Poucas informações confiáveis estão disponíveis sobre a prevalência de problemas congênitos causados por medicamentos usados para tratar doenças como a doença cardíaca, a epilepsia ou as doenças infecciosas, especialmente em países onde o uso farmacêutico não é, em grande parte, regulamentado.

Cuidados e prevenção de doenças congênitas

Muitas doenças congênitas (especialmente aquelas com causas ambientais) são facilmente evitáveis por intervenções simples e de custo relativamente baixo, como suplementos nutricionais (ácido fólico e iodo), manejo de problemas de saúde materna, como diabetes, e imunização e outros meios de controle de infecção.

A prevenção primária de doenças genéticas pode, em alguns casos, ser alcançada por intervenções como a triagem de portadores, na pré-concepção, a fim de informar a escolha do parceiro de casamento, o alvo do aconselhamento e a avaliação de risco em grandes famílias consanguíneas afetadas por doenças congênitas, e os serviços de planejamento familiar para reduzir nascimentos em mulheres com mais de 35. Em países onde o diagnóstico pré-natal e a interrupção da gravidez são legais e socialmente aceitáveis em casos de anomalia fetal grave, esse meio de prevenção também pode ser oferecido durante a gravidez para casais que desejam evitar o nascimento de uma criança afetada.

Os tratamentos para indivíduos que nascem com doenças congênitas incluem ambas intervenções, cirúrgicas e não cirúrgicas. Embora alguns tipos complexos de cirurgia de coração aberto, por exemplo, tendem a estar fora do alcance de muitos países, intervenções cirúrgicas mais rotineiras para alguns defeitos cardíacos e de malformações, como fissuras orofaciais e pé torto, podem ser viáveis nesses países, e provavelmente têm um custo-efetividade em permitir, às pessoas afetadas, viverem vidas independentes. As intervenções não-cirúrgicas incluem, por exemplo, modificação alimentar ou terapia hormonal (por exemplo, para fenilcetonúria ou hipotireoidismo congênito, respectivamente), transfusão de sangue (com terapia quelante de ferro, se necessário) para hemoglobinopatias, e fisioterapia e terapia de reposição enzimática para fibrose cística. O apoio social e educativo, tanto para o indivíduo como para o grupo familiar mais amplo, são também aspectos importantes do cuidado.

Os determinantes de resultados incluem, mas não se restringem a esses, o nível de desenvolvimento do país, o acesso e a qualidade da saúde e dos outros serviços, a cobertura de serviços e intervenções, as questões culturais, religiosas, éticas e legais. A Tabela 2 apresenta contribuições de diferentes tipos de intervenção preventiva (incluindo prevenção terciária para evitar deficiência e prevenir complicações e agravamento) para a redução da carga de doença congênita.

Tabela 2: Contribuições relativas das intervenções preventivas para doenças congênitas com causas genéticas¹

Doenças	Prevalência no nascimento (por 1000 nascidos vivos)	Intervenção (Primária, Secundária, Terciária)	Número máximo de vidas salvas no pós-natal (por 1000 nascidos vivos)	Reduções máximas %	Aumento Estimado Médio da Longevidade per Capita da População (em anos)
Malformações Congênitas	36,5	Cirurgia Pediátrica (3°)**	17,70	48,5	1,24
		Suplementação com Ácido Fólico (1°)**	11,50	31,5	0,81
		Diagnóstico Pré-Natal (2°)**	3,50	9,6	0,25
		Malformações Congênitas (Total):	32,70	89,6	2,30
Distúrbios Cromossômicos	3,8	Planejamento Familiar (1°)**	0,75	19,7	0,05
		Diagnóstico Pré-Natal (2°)**	0,50	13,2	0,04
		Distúrbios Cromossômicos (Total):	1,25	32,9	0,09
Fatores de Risco Genéticos*	2,4	Cuidados de Rotina Pré-Natal e Neonatal (3°)**	2,40	100	0,17
Transtornos Herdados (graves, com aparecimento no início)	11,5	Aconselhamento Genético (1°)**	1,73	15	0,12
		Triagem Neonatal (3°)**	0,70	6,1	0,05
		Diagnóstico Pré-Natal (2°)**	1,15	10	0,08
		Herdados (Total):	3,60	31,1	0,25
Total:	54,2		39,9	73,7	2,80

* Deficiência de G6PD e Doença hemolítica do recém-nascido **1° = Prevenção primária 2° = Prevenção secundária 3° = Prevenção terciária

¹ Reimpresso, com permissão, do Annual Review of Genomics and Human Genetics, Volume 5 ©2004, por Annual Reviews www.annualreviews.org

Muitas crianças afetadas morrem prematuramente, e aquelas que não morrem muitas vezes necessitam de cuidados contínuos. Certa tensão é, em muitos casos, percebida entre as metas de atendimento e prevenção de doenças congênitas: para algumas condições tratáveis (mas não curáveis), melhorias na atenção favorecem um aumento na expectativa de vida, com enormes custos associados para o apoio médico e social contínuo. Exemplos incluem a transfusão de sangue e o tratamento quelante de ferro para talassemia, o tratamento de doenças cardíacas na síndrome de Down, e a terapia de reposição enzimática para erros inatos do metabolismo.

É um princípio fundamental da ética médica que todas as pessoas tenham direito ao melhor cuidado possível, e deve ser o objetivo de todos os países, independentemente da renda, fazer seu melhor para fornecê-lo. A definição de "melhores cuidados possíveis", no entanto, depende inevitavelmente das condições sociais, econômicas e políticas em vigor. Cuidados e prevenção devem ser vistos como objetivos interligados: a prestação de cuidados e a compreensão do compromisso contínuo que isso representa, pode levar à pressão para a disponibilização de serviços de prevenção e intervenções.

Serviços de saúde para doenças congênitas

Serviços de saúde eficazes, para doenças congênitas, têm uma abordagem holística referente aos cuidados e à prevenção, que incluem:

- Serviços de saúde da população, em saúde pública e ambiental
- Planejamento familiar, serviços de saúde e cuidados para mulheres e de saúde reprodutiva
- Serviços pré-natais
- Serviços de maternidade
- Serviços neonatais, incluindo triagem e diagnóstico de doenças congênitas
- Serviços pediátricos, incluindo diagnóstico, tratamento, cuidados e manejo
- Serviços médicos, sociais e de apoio à família, ao longo da vida, para aqueles com problemas congênitos.

Os serviços devem ser bem integrados entre si e com outros serviços clínicos e sociais relevantes, a fim de fornecer um caminho coerente de cuidados. A criação e a manutenção de serviços eficazes requerem compromisso político, liderança de saúde pública e clínica, recursos adequados, educação profissional e formação, coordenação e trabalho em equipe. Registros, sistemas de vigilância e investigação, para fornecer dados epidemiológicos e monitorar a eficácia dos serviços e as intervenções, são importantes para construir uma base de dados sólida que vise ao desenvolvimento de políticas, ao planejamento e à ação.

REFERÊNCIAS

Christianson A, Howson CP, Modell B March of Dimes global report on birth defects. The hidden toll of dying and disabled children. March of Dimes Birth Defects Foundation. 2006. White Plains, New York.

Christianson A, Modell B Annu Rev Genomics Hum Genet 2004 5:219-65.

Banco de Dados Global Modell para Doenças Congênitas Constitucionais

ANEXO 1: DOENÇAS CONGÊNITAS GENÉTICAS E PARCIALMENTE GENÉTICAS

Desordens cromossômicas resultam de alterações no número e na estrutura dos cromossomos. A síndrome de Down (trissomia 21) é o distúrbio cromossômico mais comumente reconhecido. Os afetados apresentam diferentes graus de dificuldades de aprendizagem, e muitos podem conviver bem em sociedade. No entanto, eles são vulneráveis e podem ter uma série de outros problemas e necessidades de saúde e sociais. Exemplos de outras trissomias incluem a síndrome de Patau (trissomia 13) e a síndrome de Edwards (trissomia 18). Ambas levam à morte fetal ou à morte precoce. Exemplos de doenças dos cromossomos sexuais incluem as síndromes de Klinefelter e de Turner, que normalmente não são reconhecidas até a adolescência.

Os distúrbios de único gene resultam de mutações na sequência de um único gene. Exemplos de doenças recessivas autossômicas de um único gene incluem hemoglobinopatias (tais como a doença falciforme), fibrose cística, albinismo e vários erros inatos do metabolismo. Exemplos de distúrbios de um único gene autossômico dominante incluem neurofibromatose-1 e doença de Huntington. Exemplos de doenças ligadas ao cromossomo X incluem síndrome do X frágil, hemofilia, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, e distrofia de Duchenne e outras distrofias musculares. Fatores de risco genéticos, como a negatividade materna do fator Rh, também são determinados por um único gene.

Os transtornos com causas multifatoriais incluem malformações dos órgãos e membros únicos ou múltiplos, e doenças comuns que normalmente aparecem mais tarde, ao longo da vida, tais como a doença cardíaca coronária, as demências e o diabetes.