

Documentos de Apoio

do *Toolkit* da Fundação PHG para Avaliação de Necessidades de Saúde em relação a Distúrbios Congênitos

Questões éticas, legais e sociais.....	2
Consanguinidade	14
Envolver os Pacientes	23
Economia da saúde.....	30
Visão geral dos métodos usados no Banco de Dados Global de Distúrbios Congênitos Constitucionais de Modell (MGDB)	36
Glossário	53

Versão: 1.1, Setembro 2013

Questões éticas, legais e sociais

Reduzir a prevalência de distúrbios congênitos e diminuir seu impacto envolve potencialmente uma ampla série de indivíduos e organizações que atuam em muitos níveis diferentes. Este documento explora algumas das questões éticas, legais e sociais (ELSI – sigla em inglês) que podem ser relevantes no planejamento de serviços de saúde para populações e indivíduos e no desenvolvimento de políticas de saúde e legislação relevante¹. Depois de uma introdução geral, seções abordam separadamente questões específicas que surgem em relação a cuidado e triagem pré-concepção, pré-natal e neonatal, e aos aspectos de longo prazo das ELSI quanto a tratamento e cuidado de pessoas com deficiência.

CONTEXTO GERAL

Princípios éticos universais

As normas éticas variam muito em diferentes sociedades humanas e podem ser fortemente ligadas a diferentes tradições religiosas e culturais. Alguns países podem conter muitos grupos, cada um com valores culturais e religiosos distintos. O desenvolvimento de políticas de saúde que sejam aceitáveis para todos os grupos pode ser um desafio e requer amplo envolvimento de todas as partes interessadas.

A tradição filosófica do mundo ocidental pode ser diferente da de muitos países de média e baixa renda (PMBR), e há uma possibilidade de que a assistência oferecida por ele subentenda valores que muitos países não compartilham. No entanto, existem algumas normas éticas para o cuidado de saúde e a prática médica que são consideradas como sendo de aplicação universal. Estas incluem a equidade, a não-maleficência, a beneficência, o respeito pelas pessoas e a confidencialidade.

Equidade diz respeito à capacidade de toda a população em risco poder se beneficiar de um serviço de saúde ou intervenção, e a proporção em que o programa será universalmente acessível. Princípios como a não-maleficência e beneficência são uma medida de danos e benefícios relativos: assim, não-maleficência pode concentrar-se na possibilidade de coerção ou dano psicológico ou social resultante de uma intervenção, enquanto a beneficência pode incluir uma avaliação do quanto uma intervenção oportuna pode melhorar escolhas informadas e o manejo ou tratamento do indivíduo ou da sua família.

O princípio do respeito pelas pessoas pode exigir, por exemplo, que os indivíduos a quem sejam oferecidas intervenções tenham a oportunidade de entender o que está sendo prestado e tomar uma decisão fundamentada. A confidencialidade implica o dever de não divulgar informações médicas pessoais para terceiros sem consentimento, e é um dos pilares de uma relação de confiança entre profissionais médicos e pacientes.

Os profissionais de saúde em muitos PMBR podem ter dificuldades para manter os mais elevados padrões éticos, especialmente quando a prestação de serviços é para grandes populações e com recursos muito limitados. Privação financeira e social, ou práticas sociais e culturais, podem condicionar o comportamento das pessoas e a capacidade de elas fazerem escolhas autônomas. É importante proteger-se contra expectativas irrealistas ou culturalmente ingênuas no que diz respeito aos padrões éticos. No entanto, é igualmente importante resistir à ideia de que eles são um luxo reservado para os ricos; tais atitudes podem servir para perpetuar, justificar e, até mesmo, agravar a desigualdade.

Uma das questões éticas mais urgentes e relevantes para o desenvolvimento de políticas em muitos PMBR é a ausência de assistência médica segura e acessível para muitas das crianças mais vulneráveis, incluindo aquelas que nasceram com um distúrbio congênito.

Desigualdade econômica e social

Em muitos lugares, a combinação de pobreza e falta de educação podem levar a um acesso profundamente reduzido a serviços de saúde, o que pode ter impacto sobre todas as fases da vida. Pode haver grandes disparidades de riqueza, acesso e oportunidade; uma questão importante pode ser a falta de justiça distributiva, se o acesso aos serviços e tecnologias for restrito a uma minoria rica². Equidade e justiça social global também podem ser importantes na determinação das prioridades de pesquisa e implementação de novas tecnologias. Diretrizes políticas e econômicas mais amplas também são suscetíveis de ter um impacto.

Intervenções de saúde pública de base populacional: ética e filosofia

Quando intervenções de saúde pública são dirigidas a populações em vez de indivíduos, a intrusão e os danos potenciais da intervenção devem ser equilibrados com os prováveis benefícios, especialmente se um grau de coerção está envolvido³. Uma intervenção altamente intrusiva, ou uma que implica algum risco para toda ou parte da população, geralmente só se justifica se for necessária e prometer levar a benefícios substanciais. Educação em saúde pública amplamente acessível tende a ser benéfica para a totalidade ou a maioria da população, mas outras políticas que proíbem certos tipos de comportamento individual, como a proibição de fumar em ambientes confinados, estão cada vez mais sendo vistas como política de saúde pública legítima, dados os benefícios para a saúde que elas podem conferir.

Questões religiosas e culturais

Normas religiosas e culturais vigentes podem influenciar a aceitabilidade de serviços e intervenções, tanto em nível individual quanto na comunidade. As crenças sobre as causas e os riscos de distúrbios congênitos podem influenciar a aceitabilidade e a compreensão da triagem e testes e a aceitabilidade dos resultados (incluindo tempo e justificativa para a interrupção da gravidez no contexto do teste pré-natal). A aceitabilidade também pode ser ditada por tradições e normas religiosas, que podem ser específicas para países ou condições particulares, e podem mudar ao longo do tempo. Para algumas mulheres, dar à luz uma criança com um distúrbio congênito é considerado como um teste de fé imposta por Deus ou Alá⁴. No entanto, há também uma necessidade de reconhecer a diversidade dentro de diferentes grupos religiosos e evitar visões estereotipadas com base na etnia e religião das pessoas⁵.

Posição social e direitos da mulher

Atitudes em relação às mulheres, e seus direitos legais e sociais, podem influenciar profundamente tanto a própria saúde delas quanto suas perspectivas de dar à luz crianças saudáveis. Em alguns países, pode ser habitual as mulheres terem poucos direitos para tomar decisões sobre sua própria saúde, sendo tomada pela família estendida ou grupo social. O papel das mulheres na sociedade pode limitar o acesso à educação, tratamento ou serviços (por exemplo, planejamento familiar e contracepção), e pode implicar expectativas sobre estilo de vida e comportamento aceitáveis. Em casos extremos, um papel

subserviente para as mulheres pode forçar escolhas indesejáveis de cônjuge ou de comportamento sexual.

Problemas também surgem quando são considerados os direitos respectivos da gestante e seu feto. Respeitar o direito da mulher à liberdade de escolha em relação ao direito do seu filho nascer saudável é um equilíbrio delicado e importante que as comunidades devem se esforçar para alcançar*.

Legislação e regulamentação

O papel da regulamentação e legislação em defesa da saúde das mulheres, minimizando o risco de distúrbios congênitos e garantindo o cuidado ideal para aqueles que nasçam com essas doenças, varia de país para país. As medidas podem incluir, por exemplo, leis de saúde ocupacional, legislação ambiental, leis de licenciamento de álcool e de rotulagem, regulamentação da prestação de cuidados de saúde, incluindo acreditação profissional e registro para os padrões médicos, de segurança e de qualidade para os laboratórios e outras instalações de teste, direitos legais aos cuidados de pré-natal, e programas de vacinação obrigatória. A aceitabilidade e viabilidade de medidas como estas dependerá de uma combinação de vontade política e de perspectivas de aplicação eficaz da lei, que, por sua vez, dependem de acessibilidade, aceitabilidade social e de fatores sócio-culturais, tais como níveis de corrupção nas instituições civis, sistema judicial e o setor comercial.

Regras sociais, fatores religiosos e culturais têm uma forte influência sobre o quadro legal. Em alguns países, pode haver restrições legais quanto à disponibilidade de certos medicamentos ou serviços, tais como contraceptivos ou serviços de planejamento familiar, ou ao acesso legítimo à interrupção da gravidez. Estruturas legais podem promover ou proibir certos tipos de comportamento (como o número de ou o espaçamento entre crianças). Em algumas situações, a legislação restritiva pode forçar as pessoas a recorrer a profissionais ilegais para obter medicamentos ou acesso a procedimentos como a interrupção da gravidez.

Triagem da população

A triagem tem sido definida como 'um processo de identificação de pessoas aparentemente saudáveis que podem estar em maior risco de uma doença ou condição'⁶. Triagem de doenças traz riscos de estigmatização e discriminação, mesmo que as doenças não provoquem sintomas (como pode ocorrer se o indivíduo é identificado como portador de uma doença genética) ou o tratamento esteja disponível, o que torna o indivíduo assintomático. O significado desta estigmatização é que ela pode afetar o emprego, o seguro e as perspectivas de casamento, podendo levar a, ou estar associada a, uma falta de confiança nos sistemas de serviços de saúde⁷.

A concepção e implementação de programas de triagem com base populacional levanta um conjunto distinto de questões éticas, incluindo:

O objetivo do programa: a triagem deve produzir benefícios clínicos comprovados: triagem para doenças para as quais o tratamento não esteja disponível ou o teste preditivo para doenças com início na idade adulta podem levantar questões éticas; a necessidade de compatibilidade com as leis locais;

Acesso: o grau de informação do público sobre o programa, a necessidade de um acesso equitativo, tanto para o programa quanto para testes e tratamento de acompanhamento (incluindo financiamento e reembolso);

* Direitos paternos também podem ser relevantes quando se considera o impacto potencialmente negativo sobre o desenvolvimento fetal causado pela exposição paterna pré-concepção a substâncias perigosas.

Escolha informada e consentimento: a informação verbal e/ou escrita fornecida antes e após o teste (tanto sobre o processo de seleção em si quanto às consequências decorrentes de aceitação ou recusa); o processo de obtenção do consentimento informado (e/ou a recusa, caso haja motivos religiosos ou outros opondo-se à participação);

Processo de triagem: as taxas de falso-negativo e falso-positivo dos testes e os danos psicossociais que podem surgir como resultado disso⁸; divulgação de conclusões incidentais (como status de portador na triagem genética pré-natal); e o direito de não conhecer os resultados;

Resultados: questões éticas relacionadas com a privacidade ou confidencialidade do próprio teste e dos resultados gerados a partir dele; estas podem incluir questões relativas à comunicação frente a outros membros da família ou se a disseminação para outras partes interessadas (tais como seguradoras, empregadores, ou o Estado) deve ser permitida;

Armazenamento e uso de dados da amostra: as condições para o armazenamento e a disponibilização para uso futuro (incluindo o uso para pesquisa).

Comercialização e prestadores privados

Em muitos lugares, os únicos fornecedores de alguns tipos de serviços de saúde (por exemplo, serviços de genética) são prestadores comerciais e os serviços do Estado são extremamente limitados ou inexistentes (podendo incluir onde o reembolso ou o seguro excluem determinadas intervenções ou serviços). Isto tem implicações no acesso, de modo que só os ricos normalmente têm acesso a esses serviços e tecnologias, e também na garantia de qualidade. Testes sem validade e utilidade clínica podem ser oferecidos por prestadores (com base na suscetibilidade de eles serem rentáveis) e serviços executados por aqueles que não têm experiência. Pode ser difícil para as agências governamentais monitorar a qualidade dos serviços oferecidos por empresas comerciais, especialmente se a *expertise* local é limitada.

Economia da saúde

Análises de economia da saúde muitas vezes comparam os custos dos cuidados de vida de uma pessoa doente ou deficiente com os custos da prevenção. Tais cálculos, enquanto necessários para justificar as despesas de fundos limitados de saúde, podem não refletir adequadamente alguns "custos" e "benefícios" sociais e psicológicos que são difíceis de atribuir valor em termos monetários. Deve-se também ter extremo cuidado se a análise de custo-efetividade ou custo-benefício é usada quando se considera a prevenção de distúrbios congênitos por interrupção da gravidez afetada. Por exemplo, a justificação de interrupções com base no dinheiro economizado pode parecer uma desvalorização da vida das pessoas que nascem com essas doenças, correndo-se o risco de acusações de que a prevenção tem um propósito eugênico.

QUESTÕES ÉTICAS, LEGAIS E SOCIAIS SURGIDAS EM DIFERENTES FASES DA VIDA

Pré-concepção

Intervenções pré-concepção se dividem em duas grandes categorias. As intervenções podem ser dirigidas a essas mulheres que estão planejando ou estão em risco de uma gravidez e podem incluir, por exemplo, melhorias no estilo de vida, vacinação contra doenças infecciosas, e fortificação de alimentos ou suplementação para reduzir os riscos para o nascituro. Outras intervenções são dirigidas a uma população "em risco", por exemplo, para determinar seu risco de doença genética recessiva (tais como programas de

triagem com base populacional para a doença de Tay Sach daqueles de ascendência judaica).

Igualdade de acesso a cuidado e intervenções pré-concepção

Cuidado pré-concepção não é sistematicamente oferecido na maioria dos países. Em vez disso, é normalmente oferecido em um nível oportunista por prestadores de cuidados de saúde primários ou é dirigido a mulheres de alto risco. Barreiras para o acesso equitativo a cuidados pré-concepção podem incluir um já sobrecarregado sistema de saúde primário; o fato de muitas gestações não serem planejadas e, portanto, não havendo oportunidade para cuidados pré-concepção; a falta de conhecimento da comunidade sobre os benefícios de cuidados pré-concepção e os riscos reprodutivos associados a ocupações, substâncias ou locais específicos; barreiras organizacionais, incluindo a falta de serviços de saúde gratuitos, seguro de saúde ou a capacidade de pagar os cuidados pré-concepção; e uma falta de incentivos para os profissionais competentes para que ofereçam serviços pré-concepção. As desigualdades no acesso aos cuidados pré-concepção podem resultar nas pessoas com a melhor saúde tendo o melhor acesso aos serviços, aumentando, assim, as desigualdades existentes.

Vacinação e/ou outras medidas para o controle de doenças infecciosas (como o fornecimento de água potável, saneamento, refrigeração de alimentos e educação sobre higiene) podem reduzir a incidência de distúrbios congênitos causados por infecções como rubéola e toxoplasmose. Muitas das pessoas mais pobres do mundo não têm acesso aos benefícios fundamentais de água potável e saneamento. Além disso, a vacinação é limitada em muitos PMBR, que não podem pagar as vacinas e seus meios de entrega.

O tratamento ou cuidado deve estar em vigor para crianças que nasçam com distúrbios congênitos, independentemente de seus pais terem tido acesso a, ou aceitado, cuidados pré-concepção ou triagem.

Consentimento para intervenções preventivas

Sempre que possível, os cuidados pré-concepção, incluindo a triagem, devem ser realizados voluntariamente. Como princípio geral, a coerção não deve ser utilizada (o que não é o caso em certos países). Embora a lei reconheça alguns casos em que é permitido obrigar um indivíduo a se submeter a um exame médico particular ou procedimento, isso geralmente é feito tanto para evitar uma emergência de saúde pública quanto para salvar uma vida.

Alguns tipos de cuidados pré-concepção podem ser solicitados, por exemplo, programas de fortificação de alimentos, que podem afetar toda uma população em vez de apenas um grupo-alvo específico. Aqui, a necessidade é de um equilíbrio ético entre o princípio do consentimento (que, a rigor, implicaria o alimento enriquecido apenas para aqueles que o desejassem) e o princípio da equidade (que exige que todos aqueles que podem se beneficiar da fortificação de alimentos tenham acesso a ela). Um compromisso prático pode ser o de assegurar que as fontes alternativas de alimentos não fortificados também estejam disponíveis.

Papel e atitudes para o planejamento familiar

O acesso ao planejamento familiar é geralmente associado com a redução global do número de crianças nascidas. No entanto, ele traz outros benefícios importantes para a saúde materna e infantil, incluindo a disponibilização de acesso a suplementos nutricionais antes e durante a gravidez, informações de saúde pública sobre os benefícios do aumento do espaçamento entre as gestações e a limitação de gestações em mulheres com mais de 35 anos de idade, bem como a melhoria do cuidado pré-natal para a mãe e a criança.

O aumento da incidência de fissura orofacial pode estar associado com o curto intervalo entre gestações: isto ocorre provavelmente devido à depleção nutricional, especificamente

depleção de folato na mãe, em particular naquelas que estão amamentando. Aumentar os intervalos entre as gestações pode reduzir o número de crianças nascidas de mulheres com histórico familiar de fissura orofacial. No entanto, aumentar o espaçamento entre gestações através do acesso a métodos de planejamento familiar continua sendo um desafio em muitos PMBR e pode não ser religiosa ou culturalmente aceitável em alguns cenários. A não aceitação ou falta de acesso a métodos de planejamento familiar pode também limitar a utilidade da educação sobre os riscos associados com a idade materna avançada, o que aumenta o risco de síndrome de Down.

Consanguinidade

Em algumas comunidades, os casamentos dentro de um grupo de família estendida (por exemplo, os casamentos entre primos em primeiro grau) são a regra⁹. Tais casamentos são muitas vezes favorecidos porque têm as vantagens sociais de fortalecimento de laços familiares e de apoio mútuo, e de manutenção dos recursos da família. No entanto, muitos casamentos dentro de um grupo familiar podem aumentar o risco de distúrbios genéticos recessivos^{10,11}. É necessária uma abordagem sensível para assegurar que os indivíduos e casais em situação de risco tenham informações precisas sobre os riscos e as medidas preventivas disponíveis para eles, assegurando que as famílias não experimentem o estigma e a discriminação.

Triagem pré-concepção

As mulheres que estão planejando ou em risco de gravidez podem ser triadas para doenças infecciosas, como a sífilis. Na prática, isso tende a ocorrer como um complemento de outros serviços, como o de planejamento familiar. Devem ser tomadas medidas para minimizar o risco dos indivíduos que se mostrarem afetados sofrerem estigmatização e discriminação.

A triagem pré-concepção também pode ser oferecida para detectar portadores de algumas doenças genéticas recessivas. A identificação de ambos os pais potenciais como portadores confere um risco de um em cada quatro para a concepção de uma criança afetada. A Comissão de Genética Humana do Reino Unido considera que aqueles capazes de se beneficiar de triagem pré-concepção devem ter acesso a ela com base na maximização da autonomia reprodutiva individual, e que as pessoas devem ser apoiadas em fazer escolhas informadas sempre que as opções reprodutivas estejam disponíveis¹².

Há um risco de a triagem incentivar noções eugênicas de uma sociedade de pessoas sem doenças congênitas, relegando qualquer pessoa com uma doença congênita a uma subclasse. Usar triagem com base populacional antes da gravidez para determinar o status de portador em indivíduos saudáveis pode ser controversa. É importante que aqueles que consentam em se submeter à triagem entendam o que ser identificado como um portador significa para sua saúde futura e para a de sua prole potencial. No passado, a falta de compreensão de doenças como a doença falciforme e certos tipos de talassemia levou à estigmatização e à discriminação. A natureza confidencial das informações médicas pessoais, incluindo informações sobre o status de portador deve ser respeitada e salvaguardada.

O momento da triagem genética pré-concepção deve ser considerado com cuidado. Nos países de alta renda, pode haver relutância entre os profissionais de genética para fornecer testes genéticos para crianças e adolescentes sob a alegação de que a tomada de decisão futura destes pode ser comprometida. No entanto, pode haver justificativas para o teste genético prévio onde a gravidez na adolescência é comum ou onde casamentos arranjados são realizados com base em escolhas feitas na infância.

Se, como resultado da triagem genética pré-concepção, um indivíduo mostra-se portador, pode ser muito difícil para a família deste indivíduo pedir a um parceiro em potencial para ser testado: a opção preferida é, muitas vezes, adiar os testes até depois do casamento e usar o diagnóstico pré-natal para detectar uma criança afetada. Este pode ser um problema

em particular para as mulheres que possam ser consideradas não-casáveis se mostrarem-se portadoras de uma doença genética.

Atitudes públicas para triagem, testes e triagem para portador influenciam na sua aceitabilidade e absorção. Pesquisas mostram uma série complexa de atitudes públicas que não estão diretamente relacionadas com um grupo étnico ou religioso¹³. Em alguns países, a triagem pré-marital compulsória para certas doenças recessivas é obrigatória. Embora tais programas violem o princípio do consentimento informado autônomo, eles podem, no entanto, ter um apoio considerável em alguns cenários. Por exemplo, a triagem pré-nupcial obrigatória para hemoglobinopatias hereditárias está em vigor desde 2004 na Arábia Saudita, e pesquisas parecem sugerir que mais mulheres tendem a apoiar a triagem obrigatória e a proibição de casamento entre duas pessoas portadoras, sob a alegação de que as mulheres podem arcar com um ônus maior no cuidado de uma criança com deficiência ou doença crônica em comparação com os homens¹⁴.

Questões psicológicas

O acesso à informação pode resultar em aumento da ansiedade sobre uma futura gravidez, especialmente quando os futuros pais não eram anteriormente cientes dos riscos potenciais. Por outro lado, os pais que receberam cuidados pré-concepção e triagem podem sentir como se todo o risco fosse removido, não estando preparados para o nascimento de uma criança afetada. Por esta razão, é importante fazer a distinção entre os riscos que podem ser reduzidos ou removidos e os que não podem.

Cuidado pré-natal

Em qualquer cenário, a aceitabilidade ética de cuidado e triagem pré-natal pode ser influenciada por fatores religiosos, culturais ou políticos. Os políticos e os profissionais de saúde devem reconhecer que uma série de pontos de vista pode ser incluída e tentar encontrar formas de equilibrar ou conciliar conflitos. Uma série de temas é importante:

Igualdade de acesso ao cuidado pré-natal

Cerca de 98% das mulheres utilizam serviços de cuidado pré-natal em países industrializados, em comparação com apenas 68% das mulheres em países de baixa renda. Em muitos países africanos, o conhecimento e educação sobre a proteção da maternidade inexistem, e há falta de acesso a serviços de saúde devido a fatores como longas distâncias, falta de transporte e localização difícil. Para as mulheres das camadas sociais de baixa renda nos países industrializados, os fatores psicossociais, estruturais e sócio-demográficas são as principais barreiras, enquanto as crenças da mãe sobre a aceitabilidade de uma intervenção e a disponibilidade de apoio de outras pessoas são motivadores importantes.

O estatuto legal e os direitos do nascituro

Os direitos da gestante e os de seu futuro filho podem entrar em conflito durante a gravidez. Isto pode ser relevante se uma mulher grávida expõe conscientemente seu bebê a teratógenos, como drogas ou álcool, durante a gravidez, ou se recusa o tratamento que poderia salvar sua própria vida ou a do seu bebê.

Protegendo a saúde da gestante e do nascituro

As chances de uma mulher ter uma gravidez saudável levando ao nascimento de uma criança saudável são influenciadas por uma série de fatores legais, culturais e socioeconômicos. Por exemplo, pode ser necessária uma legislação trabalhista para proteger as mulheres grávidas contra a exposição a teratógenos industriais ou agrícolas. Alguns países têm estruturas legais que reconhecem a responsabilidade estrita para exposições no local de trabalho ou poluição (para tornar mais fácil uma condenação penal

bem-sucedida). Outros têm autoridades legais que podem intervir prontamente para monitorar e regular exposições ambientais ou leis que preveem que os grupos vulneráveis (como as mulheres grávidas) podem ser excluídos de um grupo de possíveis funcionários sem infringir a legislação antidiscriminação. É importante promover uma cultura de transparência e prestação de contas entre as partes interessadas, incluindo as entidades patronais, as reguladoras e os trabalhadores: monitoramento do local de trabalho, auditoria, inspeção, bem como a disponibilidade de sanções adequadas, proporcionais e aplicáveis para quaisquer violações, são todos elementos importantes. Sem essas proteções, para muitas pessoas, principalmente em ambientes mais pobres, os benefícios do emprego podem superar os potenciais riscos à saúde, particularmente onde não há sistemas bem desenvolvidos de cuidados de saúde, apoio social e econômico.

Pode ser necessário um conjunto de medidas legais, regulamentares e sociais para proteger as mulheres contra outras exposições perigosas. Por exemplo, as leis de rotulagem, regimes de licenciamento e difusão de material educacional podem aumentar a conscientização sobre os perigos do álcool para o feto em desenvolvimento, enquanto o tabagismo pode ser desencorajado por restrições ao fumo em locais públicos, em conjunto com iniciativas educacionais e de assistência para o abandono do hábito.

Expectativas sociais e culturais sobre o papel das mulheres também podem influenciar o estilo de vida e o comportamento. Por exemplo, em culturas onde o álcool é considerado uma 'bebida de homem', as mulheres podem hesitar em discutir com sinceridade seu consumo de álcool e aceitar (ou até mesmo ser oferecida) educação sobre os efeitos do álcool sobre o feto em desenvolvimento. Revelar detalhes de exposição a outros agentes potencialmente prejudiciais, como o tabaco, ou mesmo divulgar o uso de anticoncepcionais, pode ser potencialmente delicado em alguns cenários.

Implicações de teste e triagem pré-natal

O objetivo do teste pré-natal é identificar se o bebê está em risco de futuros problemas de saúde, para diminuir os riscos e tratar qualquer problema subjacente, se possível, e se houver uma perspectiva de deficiência ou doença grave, considerar a opção de interrupção da gravidez, se isso for legal e eticamente aceitável. Além de destacar os problemas de saúde já existentes, os resultados dos testes podem sugerir que a criança está em risco de desenvolver doenças no futuro (possivelmente, muitos anos no futuro, na fase adulta). Os resultados dos testes devem ser armazenados de forma confidencial e devem ser considerados como e quando a criança poderá ser informada sobre seus riscos e protegida contra possível discriminação ou estigmatização por outros (incluindo empregadores, seguradoras ou o Estado).

Escolha informada

A ênfase é muitas vezes colocada sobre a necessidade de as mulheres grávidas fazerem uma escolha informada sobre realizar ou não testes pré-natais e, tão importante quanto, sobre como proceder quando os resultados dos testes forem conhecidos. É importante que a informação sobre o teste seja fornecida antes do teste, de um modo não diretivo, acessível e de apoio. As informações relevantes incluem os riscos e benefícios do teste, bem como quaisquer testes de diagnóstico posteriores que podem ser necessários, as opções disponíveis se o feto mostrar-se afetado e, se possível, a informação sobre a natureza e provavelmente gravidade da(s) doença(s) testada(s). Assistência ou procedimentos adicionais podem ser necessários para obter o consentimento válido daqueles que não estão aptos, seja por causa da imaturidade, da falta de compreensão do idioma local ou de uma doença ou deficiência.

Triagem pré-natal com base populacional

Em países onde há programas de triagem pré-natal universal, certas doenças (como defeitos do tubo neural) tendem a ser detectadas como parte de um programa estabelecido.

Vias de cuidado posteriores devem documentar o acesso a testes ou intervenções complementares, incluindo o acesso à interrupção da gravidez (onde as leis e normas locais o permitam). A pesquisa mostrou que o diagnóstico feito através de ultrassonografia apresenta um impacto muito mais negativo do que um diagnóstico feito através de métodos bioquímicos. A proliferação de serviços de digitalização de ultrassonografia se dá numa base comercial (o que pode não incluir acesso a profissionais médicos qualificados), tendo implicações na maneira em que são feitos os diagnósticos, na disponibilidade de aconselhamento e em danos mais duradouros para as mulheres (incluindo danos psicológicos).

Programas de triagem genética pré-natal que identificam os bebês que são homocigotos para uma doença como a doença falciforme ou talassemia podem aumentar escolhas difíceis sobre o curso da gravidez e a capacidade da família de sustentar uma criança afetada. A experiência dos países que implementaram programas combinados de pré-natal e triagem neonatal sugere que os participantes precisam estar bem preparados e bem informados sobre as consequências da triagem e as possíveis escolhas a serem feitas.

Os programas de triagem podem também envolver os testes para doenças infecciosas, como a sífilis. Prestando-se a triagem desta forma pode ser uma maneira eficaz de dirigir recursos escassos. Quando possível, os programas devem ser organizados para proporcionar o acesso equitativo a todos aqueles em situação de risco e a qualquer tratamento posterior que possa ser necessário para a mãe e a criança, se uma doença infecciosa for diagnosticada. Quando os resultados são potencialmente sensíveis, devem ser comunicados de maneira confidencial. Às vezes, um resultado de teste pode ter implicações para outros membros da família (como irmãos dos pais). O ideal é que aqueles que fornecem a triagem pré-natal tenham protocolos para a comunicação dos resultados dos testes a outros membros da família (com o consentimento da pessoa que está sendo triada). Os resultados do teste também podem revelar resultados inesperados (como paternidade mal atribuída), e é preciso haver processos para decidir quando e como comunicar tais resultados para os participantes da triagem.

Interrupção da gravidez

Quando a triagem pré-natal indicar que o feto é de alto risco para um distúrbio congênito debilitante, a opção de interrupção da gravidez pode ser considerada. No entanto, diversos aspectos jurídicos, sociais e religiosos devem ser levados em conta.

Existe uma grande variação no acesso à interrupção da gravidez. Nos países europeus onde o aborto é legal, a justificativa para permitir a interrupção da gravidez é baseada na presunção de que, à medida que o feto cresce, ele adquire cada vez mais direitos, os quais devem ser respeitados tanto pelos indivíduos quanto pelo Estado (por meio de suas políticas). Assim, a interrupção da gravidez é mais livremente disponível nas fases iniciais da gravidez (primeiro trimestre), mas em fases posteriores pode ser limitada a quando uma doença grave é detectada no feto, ou quando a vida ou a saúde da mãe está em perigo.

Em muitos lugares, a interrupção legal da gravidez está indisponível por motivos religiosos, ou é restrito aos casos em que a interrupção é necessária para proteger a vida da mulher. Em outros, o diagnóstico de uma doença congênita grave pode ser motivo para uma interrupção legal da gravidez. Por exemplo, uma *Fatwa* emitida pelo Conselho de Jurisprudência da Liga Mundial Islâmica, em 1990, permite o aborto nos primeiros 120 dias após a concepção, desde que o feto seja afetado por uma malformação grave que não seja passível de tratamento (confirmada por médicos), visto que um nascido vivo resultaria em uma vida de miséria para a criança e sua família, sob o consentimento de ambos os pais.

A detecção de distúrbios congênitos graves no início da gravidez pode ser problemática onde o aborto é ilegal, visto que os pais enfrentam tanto a perspectiva angustiante de continuar com a gravidez, sabendo que o bebê nascerá morto ou gravemente incapacitado, quanto a de recorrer ao aborto ilegal. O rico pode ter a opção de aborto seguro localmente

ou viajando, para acessar a interrupção da gravidez em outro país ou região onde o procedimento é lícito (o chamado "turismo do aborto"), mas é improvável que essa opção esteja disponível para os mais pobres ou os mais educacionalmente desfavorecidos. No entanto, a detecção pré-natal ainda pode conferir uma vantagem quando a gravidez é mantida, por preparar a família e os serviços de saúde para o nascimento de uma criança com um distúrbio congênito.

Onde a maioria dos procedimentos é oferecida de forma ilegal, os custos associados são muitas vezes diretamente relacionados com a falta de segurança dos procedimentos¹⁵. Evidências sugerem que o aborto inseguro é a causa de cerca de 13% de todas as mortes maternas, com cerca de 21,6 milhões de abortos inseguros realizados em 2008, a maioria deles nos países em desenvolvimento. A incidência de aborto não reflete as diferenças de restrição legal, por exemplo, apesar do fato de o aborto ser ilegal na maioria dos países africanos, a taxa de aborto é quase idêntica à da Europa, onde o aborto é permitido em muitos países. Isto significa que, em países de renda mais alta, quase todos os abortos são realizados com segurança, ao passo que mais da metade dos abortos que ocorrem em países de baixa e média renda são classificados como inseguros conforme a definição da OMS (que define o aborto inseguro como um procedimento para interromper uma gravidez indesejada desempenhado por pessoas sem as habilidades necessárias ou em um ambiente que não está de acordo com padrões médicos mínimos, ou ambos)¹⁵.

Questões psicológicas

Para a maioria dos futuros pais é provável que sejam profundas as consequências psicológicas de descobrir que seu feto é afetado por um distúrbio congênito, independentemente da sua atitude em relação à interrupção da gravidez. Mesmo que um resultado de triagem falso-positivo seja resolvido por um teste de diagnóstico posterior que mostre que o feto não apresenta senão o risco médio, as mulheres podem ficar preocupadas com seu bebê e essa ansiedade pode ter efeitos sobre o feto em desenvolvimento e influenciar o comportamento materno após o nascimento¹⁶. Para algumas mulheres, uma forte crença religiosa, ou fatalismo sobre o curso da gravidez e sobre a saúde futura do bebê pode ser a justificativa para a recusa de triagem ou interrupção da gravidez, mesmo em locais onde tanto a triagem quanto a interrupção da gravidez são legais. No entanto, uma justificativa importante para a triagem e testes antes do nascimento é lidar com distúrbios congênitos de forma mais eficaz e evitar a descoberta depois que a criança é nascida, o que pode causar danos psicológicos mais graves para os pais do que o diagnóstico pré-natal.

O exercício de escolha dos pais para a continuação de uma gravidez afetada

Em alguns países de alta renda, há, por vezes, a preocupação de que pode ser difícil para as mães que têm uma criança afetada identificada na triagem fazer uma escolha livre para continuação de uma gravidez, estando elas cientes da carga que provavelmente será imposta a si mesmas, suas famílias, profissionais de saúde e Estado. Estas preocupações podem parecer um pouco menos relevantes em alguns PMBR, onde a pobreza e a falta de acesso a cuidados de saúde e apoio social podem ser extremamente graves.

Prestação de cuidado de saúde no período perinatal

A ausência de cuidados de saúde no período perinatal constitui uma importante causa de morbidade e mortalidade infantis. Mães social e economicamente desfavorecidas, particularmente em locais com má infraestrutura de saúde, muitas vezes não recebem assistência obstétrica, o que poderia evitar complicações no parto que levam à deficiência grave, e cuidados neonatais que poderiam permitir um diagnóstico no momento oportuno e o tratamento de distúrbios congênitos. Em alguns países, a falta de acesso aos cuidados de saúde é agravada pela preferência por filhos do sexo masculino em detrimento dos do feminino: assim, por vezes, as reclamações são feitas no sentido de que os pais são menos

propensos a procurar cuidados médicos (especialmente se isso é caro e de difícil acesso) para as meninas do que para os meninos.

Recém-nascido

Triagem neonatal

Programas de triagem neonatal são onipresentes em países de alta renda e a base ética para a triagem de doenças como a fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito é bem documentada. A doença triada deve ser grave, razoavelmente frequente, e um teste viável e eficaz deve estar disponível para que possa ser administrado numa base populacional. Se um indivíduo afetado é identificado, um tratamento ou intervenção deve estar disponível, o programa deve ser administrado pelo Estado e, idealmente, livre custos¹⁷. Muitas vezes, esses critérios não são satisfeitos em muitos países¹⁸.

Assim como acontece com outros programas de triagem, há espaço para a ansiedade dos pais em uma série de áreas. Há um potencial de dano quando as crianças são erroneamente identificadas como estando em risco (falsos-positivos); em algumas doenças recessivas, as implicações para a saúde de ser um portador pode ser mal compreendida¹⁹. Em particular, os pais precisam de informação em tempo oportuno e adequada, e cuidados posteriores devem ser incorporados dentro de uma via de triagem²⁰.

Tratamento e cuidado de pessoas deficientes

Aqueles que nascem com deficiência muitas vezes têm uma expectativa de vida muito baixa, especialmente em PMBR. Isto ocorre devido a uma combinação de fatores: a falta de acesso a serviços sociais e de saúde relevantes, compostos por determinantes sociais da falta de saúde, tais como a pobreza e a baixa escolaridade. Idealmente, as avaliações funcionais de deficiência levam em conta tanto os determinantes físicos quanto os psicológicos, bem como os fatores sociais e ambientais. O efeito de deficiências graves pode ser amenizado pela assistência substancial do Estado. No entanto, isso pode ser praticamente inexistente em muitos lugares, onde a carga psicológica e econômica de ter um filho deficiente recai inteiramente sobre a família imediata e estendida, podendo também ter um efeito significativo sobre a comunidade em geral.

Nos países em fase de transição econômica, o desenvolvimento de sistemas de saúde estatais pode tentar fornecer serviços para distúrbios congênitos, mas os custos podem ser incapacitantes e levantar questões éticas difíceis sobre como os recursos devem ser distribuídos e sobre os custos de oportunidade de tratamento destas doenças enquanto há tantas demandas conflitantes em meio a recursos limitados. Ironicamente, alguns tratamentos podem ser suficientemente eficazes a ponto de permitir que as pessoas vivam vidas independentes e contribuam para a economia. Em outros casos, a mortalidade decrescente pode significar muito mais anos de cuidados caros. Por esta razão, muitos países estão focando em estratégias preventivas e lidando com as questões éticas levantadas com medidas obrigatórias, como a triagem pré-concepção para portador de doenças genéticas recessivas.

CONCLUSÕES

As muitas perguntas das ELSI que surgem a partir do cuidado e prevenção de distúrbios congênitos raramente podem ser consideradas isoladamente, visto que formam uma teia de problemas interligados que podem ser um desafio para a análise e abordagem. No entanto, é importante que todos aqueles que estão envolvidos no planejamento, implementação e avaliação de programas e serviços vejam essas questões não como considerações teóricas de interesse apenas de filósofos e eticistas, mas como questões centrais que devem ser levadas em conta em sua própria prática clínica e tomada de decisão.

REFERÊNCIAS

- (1) World Health Organization. Medical genetic services in developing countries. The Ethical, Legal and Social Implications of genetic testing and screening. World Health Organization 2006.
- (2) Alsulaiman A, Al-Odaib A, Rijjal A, Hewison J. Preimplantation genetic diagnosis in Saudi Arabia: parents' experience and attitudes. *Prenat Diagn* 2010; 30:753-757.
- (3) Nuffield Council on Bioethics. Public health: ethical issues. Cambridge Publishers Ltd 2007.
- (4) Ahmed S, Green J, Hewison J. Attitudes towards prenatal diagnosis and termination of pregnancy for thalassaemia in pregnant Pakistani women in the North of England. *Prenat Diagn* 2006; 26:248-257.
- (5) Ahmed S, Atkin K, Hewison J, Green J. The influence of faith and religion and the role of religious and community leaders in prenatal decisions for sickle cell disorders and thalassaemia major. *Prenat Diagn* 2006; 26(801):809.
- (6) UK National Screening Committee. NSC Portal. <http://www.screening.nhs.uk/screening> 2011.
- (7) Wasserman J, Flannery M, Clair J. Raising the ivory tower: the production of knowledge and distrust of medicine among African Americans. *J Med Ethics* 2007; 33:177-180.
- (8) Green J, Hewison J, Bekker H, Bryant L, Cuckle H. Psychosocial aspects of genetic screening of pregnant women and newborns: a systematic review. *Health Technology Assessment* 2004; 8(33):G-124.
- (9) Bittles A, Black M. Consanguinity, human evolution and complex diseases. *PNAS* 2009; 107(Supplement 1):1779-1786.
- (10) Bittles A, Black M. Consanguineous marriage and human evolution. *Annual Rev Anthropol* 2010; 39:193-207.
- (11) Campbell H, Rudan I, Bittles A, Wright A. Human Population Structure, genome autozygosity and human health. *Genome Medicine* 2009; 1(91):91.1-91.3.
- (12) Human Genetics Commission. Increasing options, informing choice: A report on preconception genetic testing and screening. Crown Copyright 2011.
- (13) Hewison J, Green J, Ahmed S, Cuckle H, Hirst J, Hucknall C et al. Attitudes to prenatal testing and termination of pregnancy for fetal abnormality: a comparison of white and Pakistani women in the UK. *Prenat Diagn* 2007; 27(5):419-430.
- (14) Al-Aama J. Attitudes towards mandatory national premarital screening for hereditary haemolytic disorders. *Health Policy* 2010; 97:32-37.
- (15) World Health Organization. Unsafe Abortion. Global and regional estimates of the incidence of unsafe abortion and associated mortality in 2008. NLM classification: WQ440 2011.
- (16) Fisher J. First-trimester screening: dealing with the fall-out. *Prenat Diagn* 2011; 31:46-49.
- (17) Streetly A, Latinovic R, Hall K, Henthorn J. Implementation of universal newborn bloodspot screening for sickle cell disease and other clinically significant haemoglobinopathies in England: screening results for 2005-7. *J Clin Pathology* 2009; 62:26-30.
- (18) President's Council on Bioethics. The changing moral focus of newborn screening. President's Council on Bioethics 2008.
- (19) Lewis S, Curnow L, Ross M, Massie J. Parental attitudes to the identification of their infants as carriers of cystic fibrosis by newborn screening. *J Paediatrics and Child Health* 2006; 42:533-537.
- (20) Kai J, Ulph F, Cullinan T, Qureshi N. Communication of carrier status information following universal newborn screening for sickle cell disorders and cystic fibrosis: qualitative study of experience and practice. *Health Technology Assessment* 2009; 13(57).

Consanguinidade

Introdução

O termo consanguinidade é usado para descrever uma relação entre duas pessoas que compartilham um ou mais antepassados biológicos comuns. Um casal consanguíneo é mais comumente definido como um parentesco de primos de segundo grau ou mais próximos, e isto é muitas vezes usado como uma definição de trabalho no cenário da genética clínica¹. A Figura 1 mostra que muitas regiões da Ásia, Oriente Médio e África do Norte têm uma elevada prevalência de casamentos consanguíneos. Estimativas recentes indicam que cerca de 10,4% da população mundial ou são casados com um parente biológico ou são descendentes de uma união consanguínea². Esta estimativa é considerada conservadora devido aos escassos dados disponíveis em países populosos localizados em regiões com alta prevalência de casamento entre parentes próximos.

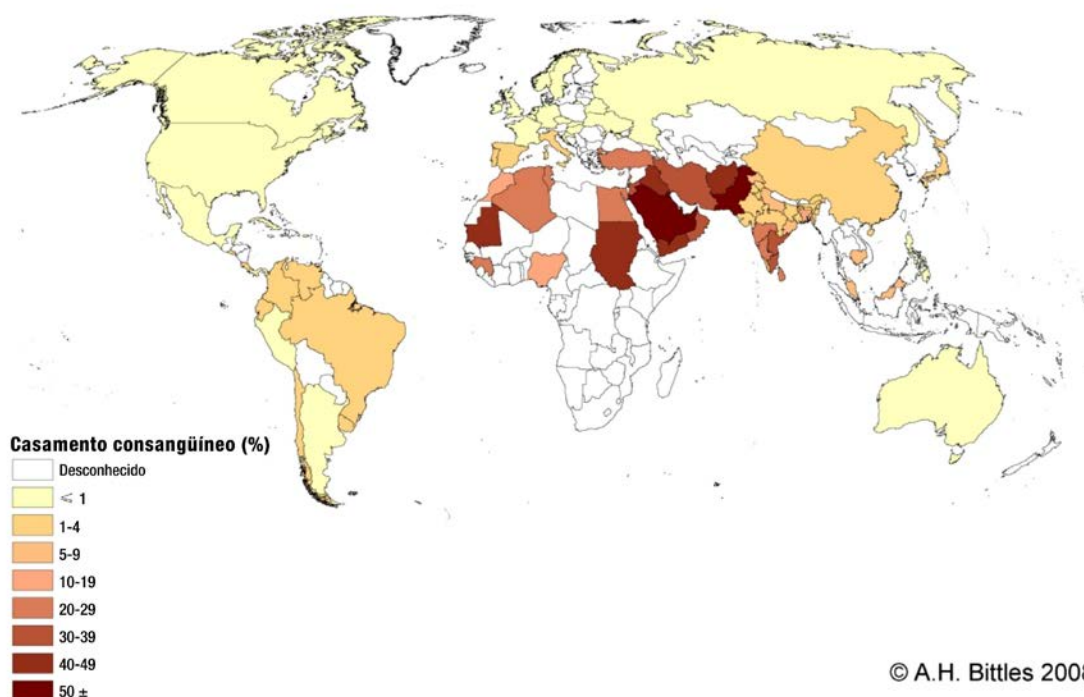


Figura 1: Um mapa em larga escala da atual prevalência global de casamentos entre casais com um parentesco de primos em segundo grau ou mais próximo (disponível em <http://www.consang.net>).

Casamentos consanguíneos não se limitam apenas a essas regiões em desenvolvimento, mas têm sido uma parte de muitas sociedades ocidentalizadas por um longo tempo, com famosos casamentos entre primos de primeiro grau, como Charles Darwin e Emma Wedgwood, e Albert Einstein e Elsa Einstein. No mundo ocidental, em meados do século 19, o casamento entre primos era socialmente aceito e muitas vezes amplamente apoiado, especialmente entre as classes mais privilegiadas^{2,3}. Diante desta situação, é interessante como o casamento entre parentes próximos é agora sujeito a gerar opiniões negativas generalizadas e preconceito na sociedade ocidental. Muitas sociedades têm colocado restrições sobre parentes que se casam, embora o grau de parentesco que é proibido varie.

Todas as sociedades atuais proíbem o casamento entre parentes de primeiro grau, como irmãos, e muitos também proíbem relações entre parentes de segundo grau (por exemplo, tio-sobrinha).

Saúde e reprodução

Apesar de alguma plausibilidade biológica para a redução da fertilidade em casamentos consanguíneos, uma metanálise de estudos realizados em diferentes países mostra um número médio maior de crianças nascidas em todas as categorias de casamento consanguíneo, quando comparado com casamentos não consanguíneos^{4,5}. Este resultado pode ser parcialmente explicado pela menor idade dos pais e a idade do primeiro parto de casais consanguíneos⁶, e o uso e consumo de contracepção também pode ser menor em casais consanguíneos⁷.

Muita atenção tem-se concentrado sobre os efeitos adversos à saúde associados com a consanguinidade. Evidências associando consanguinidade ao aumento das taxas de aborto espontâneo ou natimorto são mistas⁸⁻¹¹. Trabalhos recentes relataram que entre os descendentes dos casais de primos em primeiro grau há 1,5% mais natimortos, 1,1% mais mortes neonatais e 1,1% mais mortes infantis do que entre os descendentes de casais não consanguíneos. No entanto, estes números podem estar comprometidos por controle inadequado de fatores não-genéticos, bem como um pequeno número de estudos identificados como discrepantes¹². Em geral, tem havido uma tendência a exagerar e simplificar o impacto da consanguinidade, para dar menos peso a outros fatores sociais ou geográficos que têm impacto sobre a subdivisão da população, tais como ser membro dos *biraderi* (linhagens ocupacionais herdadas) no Paquistão¹².

A consanguinidade apresenta um quadro amplo e complexo do ponto de vista da saúde, envolvendo as principais influências sociais, econômicas e demográficas, bem como o comportamento reprodutivo diferencial e outras causas de morbidade e mortalidade precoce e tardia (Figura 2)². É necessário compreender e controlar a influência dessas variáveis não-genéticas antes de abordar as necessidades sobre uma base genética. Taxas excessivas de distúrbios congênitos em casamentos entre primos de primeiro grau têm variado entre 0,3% e 10,0%, com um valor médio e mediana de 4,1% e 3,3%, respectivamente (A Bittles, comunicação pessoal). Esta variação é em grande parte devido a diferentes protocolos de estudo e de diagnóstico, variadas dimensões de amostra e controle limitado para variáveis sociodemográficas¹².

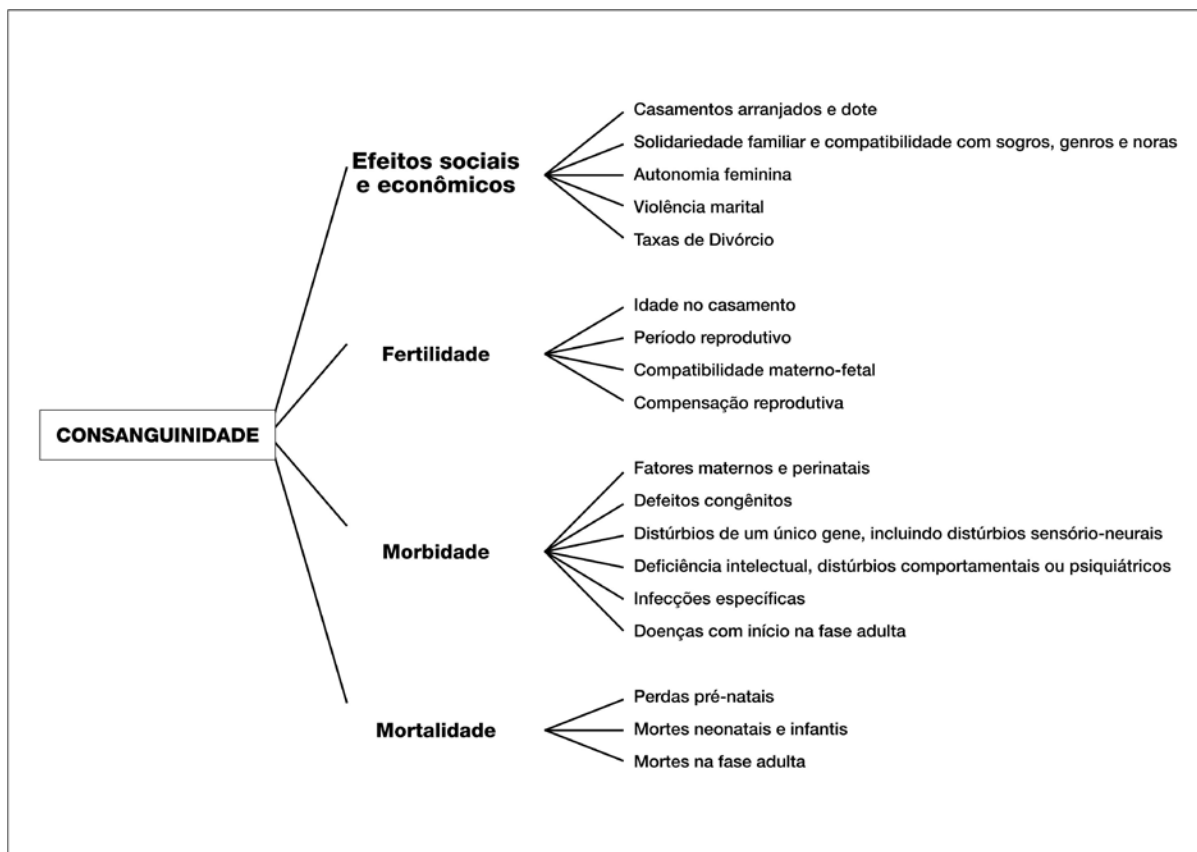


Figura 2: Influências e resultados de casamentos consanguíneos, retirada de Bittles e Black².

O aumento dos níveis de morbidade e mortalidade em populações com maiores taxas de casamentos consanguíneos é causado pela ação prejudicial de genes recessivos autossômicos raros herdados de um ancestral comum. Os exemplos incluem os alelos causadores de doença falciforme e surdez recessiva familiar, que têm frequências mais elevadas na prole de casamentos consanguíneos, em comparação com os casais não consanguíneos. Quanto mais raro o distúrbio, maior a influência proporcional da consanguinidade sobre sua expressão^{1;12}. (Deve-se notar, no entanto, que, devido ao efeito fundador e derivação genética aleatória, alelos que são raros em grandes populações podem também aumentar para altas frequências em populações de tamanho limitado, mesmo na ausência de casamentos consanguíneos preferenciais). No nível da população, uma prevalência em excesso de nascimentos entre 2-4% é amplamente citada para doenças autossômicas recessivas na prole de casamentos entre primos, embora para casais individuais isso possa variar entre 0-25% ou mais¹³; isto se aplica igualmente aos casais consanguíneos e não consanguíneos quando ambos os pais são portadores do alelo recessivo em questão. Consanguinidade também pode conferir um aumento de duas a três vezes no risco para uma ampla gama de fenótipos de cardiopatias congênitas¹⁴⁻¹⁸, embora os dados sejam limitados e problemáticos devido à má fenotipagem.

Para efeitos do Banco de Dados Global de Distúrbios Congênitos Constitucionais de Modell (B Modell, comunicação pessoal), a taxa de aumento de distúrbios autossômicos recessivos por consanguinidade foi baseada no aumento da prevalência de distúrbios recessivos observado em Birmingham, em estudo do Reino Unido realizado entre britânicos-paquistaneses¹⁹. O aumento de distúrbios congênitos usado é de 7/1000 para cada aumento de 0,01 no coeficiente de consanguinidade na população, ou seja, um aumento calculado de 44/1000 nascimentos em casais de primos de primeiro grau ($F = 0.0625$). No entanto, uma limitação destas estimativas é o fato de elas se basearem na suposição de

que a comunidade paquistanesa de Birmingham é social e geneticamente homogênea, o que provavelmente não é o caso (A Bittles, comunicação pessoal).

Reduzindo resultados adversos à saúde

Para ajudar a superar o aumento da carga de saúde apresentada por casamentos consanguíneos, estratégias com foco em vários fatores podem ser postas em prática. No nível da população, a educação pública pode se concentrar em doenças genéticas e nos efeitos da consanguinidade, bem como fornecer informações sobre a disponibilidade de medidas preventivas²⁰. Além da educação, a prevenção pode incluir teste pré-marital e pré-concepção para portador das doenças mais comuns, para toda a comunidade, com aconselhamento genético para informar os casais sobre os riscos genéticos. Diagnóstico genético pré-implantatório e diagnóstico genético pré-natal, em conjunto com a opção de interrupção da gravidez (onde aceitável em bases religiosas, éticas e legais), são estratégias que casais portadores podem usar para reduzir seu risco de ter um filho afetado por uma doença genética²⁰.

No entanto, uma abordagem com base populacional pode ser inadequada ou insuficiente em populações onde os casamentos consanguíneos são uma parte integrante da vida cultural e social. Aqui, o foco deve ser deslocado para a identificação de famílias e subcomunidades em maior risco²¹.

Para uma doença recessiva particular, os casais que são consanguíneos caem em duas categorias: uma maioria em que ambos não carregam o mesmo alelo recessivo, e uma minoria em que o fazem e, portanto, têm um risco de 25% de uma criança afetada ser concebida em cada gravidez. A tarefa deve ser a de identificar este grupo minoritário em maior risco. Em uma população onde a prevalência de casamentos consanguíneos é baixa, casais em situação de risco podem ser levados à atenção médica através de seu primeiro filho afetado (o caso índice). Em uma população onde o casamento consanguíneo é comum, o índice também ajudaria, neste caso, a identificar ainda mais casais em risco na família estendida. Considerar o histórico da família estendida quando há suspeita de doença genética recessiva permitiria a identificação de portadores de forma sistemática e em grande escala. Casais poderiam, então, ser identificados prospectivamente, embora esta abordagem orientada para a família possa ser de difícil implementação²¹, e possa levar a alguns resultados adversos e não intencionais, por exemplo, em termos de saúde e cobertura do seguro de vida.

A estratégia mais eficaz e abrangente para lidar com os efeitos da consanguinidade poderia ser a de oferecer uma série de abordagens prestadas em uma variedade de diferentes níveis, incluindo a família ou tribo²², a comunidade e a população em geral.

É importante ter em conta que embora uniões de parentesco próximo forneçam um mecanismo para a expressão de genes de doenças recessivas raras, não são em si mesmas a *causa* da doença genética. Cuidados especiais devem ser tomados para não estigmatizar ou discriminar casais consanguíneos ou suas crianças²³.

Fatores socioeconômicos

Em várias partes do mundo, o costume social do casamento consanguíneo é profundamente enraizado. Estes casamentos são responsáveis por uma grande parte das uniões conjugais em regiões do Mediterrâneo Oriental, Ásia Central, Norte da África, África Subsaariana, o subcontinente indiano, e algumas partes da América do Sul, como ilustrado na Figura 1. Isolamento geográfico ou social dos grupos minoritários e migrantes também pode levar ao aumento da homozigotidade seguindo gerações consecutivas de casamento dentro da comunidade, mesmo em casais que não são conhecidos por ter parentesco genético, com um aumento na frequência de genes específicos dentro de uma população.

A preferência pelo casamento consanguíneo parece ser tanto social como econômica^{7:24} (Quadro 1). A partir de uma perspectiva social, a prática tradicional de casamento entre primos é mantida, a fim de fortalecer os laços familiares e manter a propriedade dentro da unidade da família²⁴. As famílias conhecem os fundos sociais e financeiros uns dos outros, reduzindo as incertezas que possam surgir por meio do casamento fora da família ou comunidade²⁴. Outros benefícios percebidos incluem melhorias na posição das mulheres e aumento da autonomia feminina em sociedades patriarcais²⁵. As vantagens financeiras da consanguinidade incluem redução de pagamento de dotes, facilidade de arranjos conjugais e uma relação potencialmente mais estreita entre a noiva e seus sogros, o que por sua vez pode levar a casamentos mais estáveis e duráveis e menores taxas de divórcio^{7:25}.

Globalmente, o maior número de casamentos consanguíneos está entre as comunidades pobres, rurais e em grande parte analfabetas¹. Por estas razões, as interações entre consanguinidade e outras variáveis sociais podem potencialmente prejudicar a avaliação dos efeitos genéticos da endogamia humana. O fracasso em contabilizar tais variáveis sociais ao estimarmos os possíveis efeitos da consanguinidade na mortalidade precoce levaria a resultados tendenciosos, com superestimação dos efeitos biológicos adversos associados com o casamento entre primos⁵. Por outro lado, se a consanguinidade não é incluída como uma variável explicativa, os resultados de nascimentos adversos e mortes precoces podem equivocadamente ser atribuídos apenas a outras variáveis mais ampla ou diretamente investigadas, como idade materna, escolaridade materna, intervalo entre nascimentos ou ordem de nascimento.

Quadro 1: Retirado de Saggat e Bittles²⁵.

Vantagens socioeconômicas de casamento consanguíneo

Garantia de casar dentro da família e o fortalecimento dos laços familiares e sociais

Garantia de conhecer o cônjuge antes do casamento

Chances reduzidas de maus tratos ou abandono

Negociações pré-matrimoniais simplificadas, com condições e combinações acordadas no final da infância ou início da adolescência

Maior compatibilidade social da noiva com a família do marido, especialmente com sua sogra, que também é parente sua

Exigência reduzida de dotes ou pagamentos da riqueza da noiva, com a manutenção dos bens e dinheiro de família

Para as famílias proprietárias de terras, a manutenção das terras arrendadas da família, que, de outra forma, poderiam ser subdivididas por herança.

APÊNDICES

O coeficiente de parentesco (r) é a proporção de genes idênticos por descendência partilhada por dois indivíduos. Ele pode ser calculado como se segue:

$$r = (1/2)^n$$

onde n é o número de passos de distância em uma linhagem para duas pessoas através de seu ancestral comum. Por exemplo, dois primos de primeiro grau que compartilham um avô:

$$r = [(1/2)^4] + [(1/2)^4] = 1/8$$

O coeficiente de endogamia (F) é a probabilidade de que um indivíduo receba em um dado locus do gene dois genes que são idênticos por descendência (isto é, que eles são herdados a partir de um único gene transportado por um antepassado comum. Ele pode ser calculado como se segue:

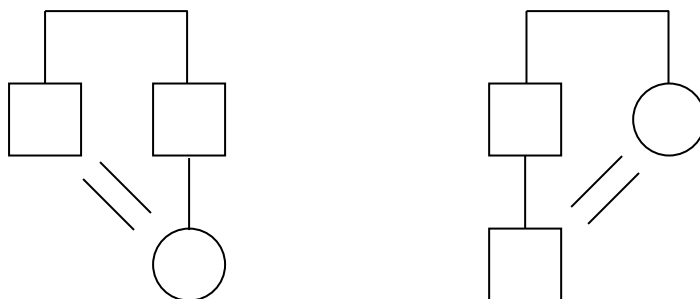
$$F = \sum (1/2)^n (1+F_A)$$

onde n é o número de passos de distância em uma linhagem para duas pessoas através de seu ancestral comum é F_A é o coeficiente de endogamia do ancestral comum. Exemplos de coeficientes de endogamia são mostrados abaixo.

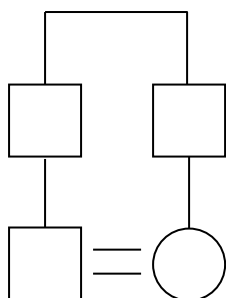
Tipos de casamento consanguíneo e seus coeficientes de endogamia

Abaixo estão alguns dos pares de casamento consanguíneo mais comuns, embora eles também possam ser mais complexos, com muitos desses pares ocorrendo através de várias gerações de famílias estendidas maiores.

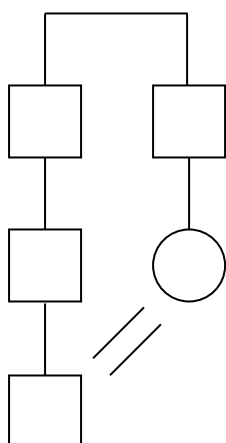
Casamento tio-sobrinha, tia-sobrinho $F = 0.125$ (1/8)



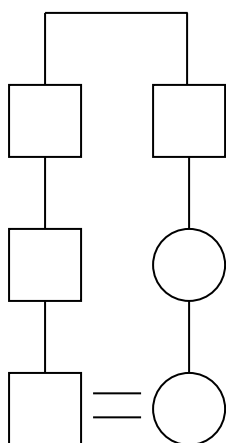
Primos em primeiro grau $F = 0.0625$ (1/16)



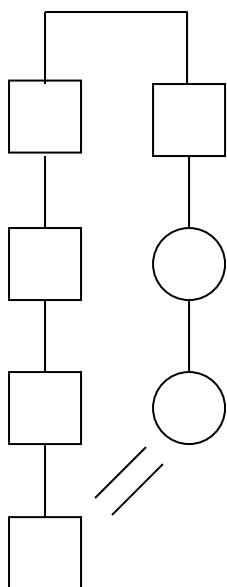
Primos em primeiro grau uma vez removidos $F = 0.0313$ (1/32)



Primos em segundo grau $F = 0.0156$ (1/64)



Primos e segundo grau uma vez removidos $F = 0.0078$ (1/128)



Primos em terceiro grau $F = 0.0039$ (1/256)

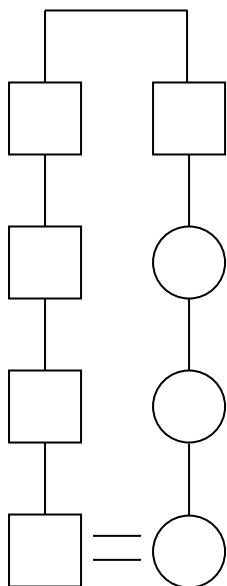


Tabela 1: Proporção de genes compartilhados entre parentes de sangue próximos

Relação de parentesco	Tipo de parentesco	Proporção de genes em comum
Gêmeos idênticos (monozigóticos)		Todos (1, 100%)
Irmãos e irmãs, gêmeos (dizigóticos) não idênticos, pais e filhos	Parentes de primeiro grau	Metade (1/2, 50%)
Tios e tias, sobrinhos e sobrinhas, avós e meio-irmãos e meio-irmãs	Parentes de segundo grau	Um quarto (1/4, 25%)
Primos em primeiro grau, meio-tios e meio-tias e meio-sobrinhos e meio-sobrinhas	Parentes de terceiro grau	Um oitavo (1/8, 12.5%)

REFERÊNCIAS

- (1) Bittles A. Consanguinity and its relevance to clinical genetics. *Clin Genet* 2001; 60(2):89-98.
- (2) Bittles AH, Black ML. Consanguinity, human evolution, and complex diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107 Suppl 1:1779-1786.
- (3) Bittles AH. The bases of western attitudes to consanguineous marriage. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45(2):135-138.
- (4) Bittles AH, Grant JC, Sullivan SG, Hussain R. Does inbreeding lead to decreased human fertility? *Ann Hum Biol* 2002; 29(2):111-130.
- (5) Bittles AH. Background summary. <http://www.consang.net/index.php/Summary> .
- (6) Bittles AH, Mason WM, Greene J, Rao NA. Reproductive behavior and health in consanguineous marriages. *Science* 1991; 252(5007):789-794.
- (7) Hussain R. Community perceptions of reasons for preference for consanguineous marriages in Pakistan. *J Biosoc Sci* 1999; 31(4):449-461.
- (8) Al-Awadi SA, Naguib KK, Moussa MA, Farag TI, Teebi AS, el-Khalifa MY. The effect of consanguineous marriages on reproductive wastage. *Clin Genet* 1986; 29(5):384-388.
- (9) Book JA. Genetical investigations in a North Swedish population; the offspring of first-cousin marriages. *Ann Hum Genet* 1957; 21(3):191-221.
- (10) Marcallo, FA, Freire-Maia N, Azevedo JB, Simeoes IA. Inbreeding Effect on Morbidity in South Brazilian Populations. *Ann Hum Genet* 1964; 27:203-218.
- (11) Neel JV, Schull WJ. The effect of inbreeding on mortality and morbidity in two Japanese cities. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1962; 48:573-582.
- (12) Bittles AH, Black ML. The impact of consanguinity on neonatal and infant health. *Early Hum Dev* 2010; 86(11):737-741.
- (13) Teeuw ME, Henneman L, Bochdanovits Z, Heutink P, Kuik DJ, Cornel MC et al. Do consanguineous parents of a child affected by an autosomal recessive disease have more DNA identical-by-descent than similarly-related parents with healthy offspring? Design of a case-control study. *BMC Med Genet* 2010; 11:113.
- (14) Becker S, Al HZ. First-cousin matings and congenital heart disease in Saudi Arabia. *Community Genet* 1999; 2(2-3):69-73.
- (15) Becker SM, Al HZ, Molina C, Paterson RM. Consanguinity and congenital heart disease in Saudi Arabia. *Am J Med Genet* 2001; 99(1):8-13.
- (16) Gnanalingham MG, Gnanalingham KK, Singh A. Congenital heart disease and parental consanguinity in South India. *Acta Paediatr* 1999; 88(4):473-474.
- (17) Nabulsi MM, Tamim H, Sabbagh M, Obeid MY, Yunis KA, Bitar FF. Parental consanguinity and congenital heart malformations in a developing country. *Am J Med Genet A* 2003; 116A(4):342-347.
- (18) Ramegowda S, Ramachandra NB. Parental consanguinity increases congenital heart diseases in South India. *Ann Hum Biol* 2006; 33(5-6):519-528.
- (19) Bunday S, Alam H. A five-year prospective study of the health of children in different ethnic groups, with particular reference to the effect of inbreeding. *Eur J Hum Genet* 1993; 1(3):206-219.
- (20) Teebi AS, El-Shanti HI. Consanguinity: implications for practice, research, and policy. *Lancet* 2006; 367(9515):970-971.
- (21) Modell B, Darr A. Genetic counselling and customary consanguineous marriage. *Nat Rev Genet* 2002; 3(3):225-229.
- (22) Hamamy H, Bittles AH. Genetic Clinics in Arab Communities: Meeting Individual, Family and Community Needs. *Public Health Genomics* 2008.
- (23) Bennett RL, Motulsky AG, Bittles A, Hudgins L, Uhrich S, Lochner Doyle D et al. Genetic Counseling and Screening of Consanguineous Couples and Their Offspring: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Counseling* 2002; 11(2):97-117.
- (24) Bittles AH. The role and significance of consanguinity as a demographic variable. *Pop Dev Rev* 1994; 20:561-584.
- (25) Saggat AK, Bittles AH. Consanguinity and child health. *Paediatrics and Child Health* 2008; 18(5):244-249.

Envolver os Pacientes

A importância de envolver os pacientes

Organizações de pacientes podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento de serviços. Um exemplo é a Fundação LAM, um grupo de apoio criado para as pessoas afetadas pelo lymphangioliomyomatosis, uma doença rara que provoca a perda progressiva da função pulmonar em mulheres jovens (Ingelfinger e Drazen, 2011). O grupo foi originalmente criado pela mãe de uma mulher com a doença, quando ela se deu conta de que muito pouco se sabia sobre a doença. O grupo de apoio foi capaz de arrecadar efetivamente dinheiro e obter financiamento de terceiros para a investigação sobre a biologia da doença. Através do grupo de apoio, os pesquisadores foram capazes de convencer os pacientes a participar em ensaios clínicos. Isto, por sua vez, levou a ensaios de tratamento bem-sucedidos.

Outras razões para envolver os pacientes no desenvolvimento de serviços incluem o seguinte:

Os pacientes e profissionais de saúde podem diferir em suas opiniões sobre quais aspectos dos serviços, cuidado e tratamento eles consideram valiosos. É importante assegurar que o desenvolvimento de serviços que atendam às necessidades das pessoas e o serviço de saúde não gastem dinheiro em serviços inadequados.

Ao consultar os pacientes, profissionais de saúde e desenvolvedores de serviços podem garantir que as decisões e ações que tomam são centradas no paciente, colocando as necessidades dos usuários do serviço em primeiro lugar. Além disso, eles podem garantir que os serviços sejam equitativos e que respondam às necessidades da comunidade.

Os pacientes têm uma compreensão única da sua doença. Desenvolvedores de serviços podem ganhar valiosos conhecimentos e *insights* sobre os serviços a partir da *expertise* dos pacientes.

É importante reconhecer os direitos a que os pacientes possam ter direito como recebedores de cuidados de saúde, incluindo as decisões sobre os serviços que lhes dizem respeito.

Os serviços são mais propensos de serem eficazes se o paciente é considerado um parceiro ativo na tomada de decisões no âmbito dos cuidados da saúde do que se eles forem vistos como alguém que é apenas um destinatário.

Uma pesquisa mostrou (Crawford, 2002) que existem inúmeros benefícios associados com o envolvimento de pacientes no desenvolvimento de serviços, o que resulta em serviços de maior qualidade global. Estes incluem:

Melhorias na saúde das pessoas;

O aumento da satisfação com o atendimento;

Serviços cada vez mais acessíveis;

Empoderamento do paciente, levando a uma maior responsabilidade sobre os cuidados de saúde;

Melhorias nas relações entre paciente e pessoal médico e aumento da confiança;

Produção de fontes de informação novas ou melhoradas para pacientes e familiares;

Redução dos níveis de reclamações.

Envolvendo os pacientes numa avaliação das necessidades de saúde: níveis de envolvimento do paciente

Pacientes, profissionais de saúde e desenvolvedores de serviços podem ter diferentes perspectivas e opiniões sobre as principais necessidades e prioridades dos serviços de saúde. É importante manter isso em mente ao se envolver diversas partes interessadas em uma avaliação das necessidades de saúde, a fim de equilibrar as diferentes expectativas que cada membro terá.

Antes de começar a recrutar representantes dos pacientes, é importante ter em conta os diferentes níveis de envolvimento do paciente que serão necessários para a Avaliação das Necessidades de Saúde (HNA – sigla em inglês). Você vai querer recrutar pacientes *experts*, que são os pacientes com altos níveis de conhecimento ou experiência em relação à sua doença particular e/ou representantes dos pacientes que podem ou não ser os próprios pacientes, mas que representam um grupo específico de pacientes ou doenças. Seu papel será o de garantir que as opiniões dos pacientes sejam ouvidas durante o processo de HNA e identificar áreas onde as preferências e escolhas dos pacientes possam precisar ser conhecidas. Você precisará distinguir, desde o início, se e que representantes dos pacientes podem ser membros da Equipe de Coordenação, e quais farão parte do HNA e das equipes de priorização. Isso pode depender, em parte, do nível de *expertise* deles, mas também da quantidade de tempo que eles têm disponível.

Você também vai querer recrutar ‘informantes do usuário do serviço’. Estes são os usuários do serviço, como pacientes ou pais, que não estão no grupo da equipe de coordenação ou de partes interessadas, mas cujo papel é fornecer a evidência para os pontos de vista dos usuários do serviço, opiniões, experiências e preferências, que irão ajudar a informar a HNA e o processo de priorização.

Recrutamento para equipe de coordenação e/ou grupo das partes interessadas

Ao formar uma equipe, você vai querer envolver pacientes *experts* e representantes de grupos de pacientes que serão capazes de fornecer uma visão geral das questões importantes para os pacientes e suas famílias. Ao definir a agenda das reuniões, o coordenador terá de assegurar que os pacientes terão a oportunidade de participar plenamente nas discussões e que seus comentários serão reconhecidos e considerados e levados à mesa diretora.

Enquanto pacientes *experts* e representantes de grupos de pacientes não precisam ter qualquer qualificação formal, você deveria tentar incluir pessoas com uma série de ‘*expertise*’. Isso pode incluir pessoas que:

Venham de uma organização ‘guarda-chuva’, que representa uma série de doenças e/ou representantes de grupos de pacientes com uma compreensão de doenças mais específicas;

Representam uma gama de doenças, por exemplo, letal no útero/neonatal; recessiva; início tardio dominante; associada ao sexo; metabólica; neurológica etc.;

Apresentam um nível de conhecimento e compreensão da doença;

Dispõem de tempo para se comprometer com o trabalho, com aptidão para transmitir suas opiniões e capacidade de trabalho em equipe.

Há uma série de maneiras de lidar com o recrutamento de representantes dos pacientes. Estes incluem:

Entrando em contato com uma organização 'guarda-chuva', ou grupo de pacientes. Os diretores dessas organizações podem ser capazes de participar eles mesmos; alternativamente, eles devem ser capazes de nomear um (ou mais) membro(s) que eles sintam ser adequado(s). Um bom ponto de partida para a identificação de organizações apropriadas é a Aliança Internacional de Organizações de Pacientes (International Alliance of Patient Organizations – www.patientsorganizations.org).

Falando com os profissionais de saúde que podem saber de grupos relevantes de pacientes ou de 'guarda-chuva' através dos quais você poderia fazer o recrutamento, se você não souber de nenhum.

Publicidade dentro da clínica ou hospital. Isso pode ser através de cartazes, folhetos, ou através do site do departamento.

É importante esclarecer, desde o início, qual o papel que você espera que os representantes dos pacientes tenham, que tipo de apoio que será dado e o compromisso exigido deles.

Recrutando informantes dos usuários do serviço

Para obter uma compreensão em profundidade das necessidades locais e das prioridades dos usuários do serviço, é importante que você fale diretamente com eles. Você também vai querer ouvir uma variedade de usuários do serviço, de modo que a informação que você receba seja representativa da comunidade em geral e não um ponto de vista particular. Aqui estão algumas coisas que você deve considerar ao recrutar informantes dos usuários do serviço. Idealmente, você vai querer uma mistura entre cada um desses subgrupos.

Nível de educação (baixo nível de educação – alto nível de educação)

Literacia em saúde: a capacidade de um indivíduo para ler, compreender e utilizar informações sobre cuidados de saúde (baixa – alta)

Localização geográfica (rural – urbana)

Status socioeconômico (rico – pobre)

Etnia

Religião

Gênero e faixa etária

Há uma série de maneiras de lidar com a questão de recrutamento dos informantes dos usuários do serviço, tais como:

Através de organizações 'guarda-chuva' ou grupos de pacientes. Estas organizações serão capazes de recrutar seus membros diretamente por telefone, carta, e-mail, seu site, newsletter ou pessoalmente.

Os médicos podem ser capazes de recrutar pacientes, pesquisando seus arquivos hospitalares ou banco de dados. Isso pode exigir, em primeiro lugar, ganhar a permissão do hospital/e o comitê de ética e garantir que as questões de confidencialidade sejam atendidas. Se e quando a permissão for concedida, os participantes em potencial podem ser contatados, por exemplo, por carta, para ver se eles estariam interessados em participar;

Através da comunidade ou centros religiosos. Novamente, isso pode ser através de um cartaz ou folheto explicando o que é uma avaliação das necessidades de saúde, por que está sendo realizada e como eles podem se envolver.

Como identificar as necessidades, pontos de vista e preferências/prioridades dos usuários do serviço

A fim de informar a HNA, você vai querer explorar algumas das principais questões que afetam os usuários do serviço. Por exemplo, você pode querer identificar a experiência dos pacientes com o serviço de saúde e como o serviço atende ou não atende às necessidades dos pacientes. Ou você poderá querer investigar quais as áreas que eles acreditam ser mais importantes na prestação de serviços, ou que sugestões os pacientes têm para o desenvolvimento ou melhoria dos serviços. Pode ser uma boa ideia escrever uma lista de perguntas-chave que você deseja abordar no início do processo. É importante que isto seja feito com a ajuda dos representantes dos pacientes, para assegurar que as perguntas sejam relevantes e apropriadas.

Há uma série de maneiras de identificar as necessidades e prioridades dos usuários dos serviços. Qual você decidirá usar irá depender de quantas pessoas você quer ouvir, quando, os recursos e assistência que você tem disponível e qual o nível de detalhamento em que você quer entrar. Aqui está um breve resumo de alguns dos diferentes métodos que você pode usar (inserir referência aqui, ou em cada método, se houver diferentes fontes).

Entrevistas individuais

Estas geralmente envolvem apenas o entrevistador e o paciente ou pai/parente, embora parceiros possam também estar presentes. As entrevistas podem variar em duração, por exemplo, podendo durar entre meia hora e uma hora e podendo ser feitas por telefone ou cara a cara. O entrevistador irá geralmente registrar as respostas, quer por gravação de áudio da entrevista ou através de notas escritas. Os entrevistadores geralmente têm uma lista de perguntas que pretendem fazer ou temas amplos que querem explorar. As perguntas podem ser alteradas ou adicionadas durante a entrevista, se novas áreas de interesse surgirem durante a entrevista e não estiverem cobertas.

As entrevistas são uma ferramenta útil se você quiser explorar novas áreas de interesse ou quiser informações detalhadas sobre uma questão ou problema específico. No entanto, elas podem ser demoradas e por isso são mais adequadas quando você quiser informações detalhadas de um pequeno número de pessoas. É importante abordar a questão do consentimento antes de realizar uma entrevista. Questões a serem discutidas incluem a permissão para gravação da entrevista e se a pessoa entrevistada está feliz com a identificação de seus comentários ou se ela quer permanecer anônima. A necessidade de consentimento também se aplica quando realizada em grupos focais.

Grupos focais e entrevistas em grupo

Os grupos focais são uma forma de entrevista em grupo e uma forma conveniente de coleta de informações de várias pessoas ao mesmo tempo. Os participantes também são incentivados a explorar áreas mais amplamente do que eles poderiam ter feito em uma entrevista individual, como resultado da interação com outros participantes. O número ideal é de quatro a oito pessoas, e as sessões podem durar uma ou duas horas. Como em entrevistas individuais, normalmente haverá uma série de questões ou temas definidos que a pessoa que conduz o grupo de foco irá querer explorar. É importante que quem esteja conduzindo o grupo seja capaz de garantir que a conversa não se afaste muito do tema. O ideal é que a discussão do grupo seja gravada em áudio ou, alternativamente, escrita em notas, que podem ser tomadas até quando o consentimento for dado. Se as notas serão tomadas, é uma boa ideia que isso seja feito por alguém que não seja a pessoa que lidera a discussão.

Os grupos focais, como as entrevistas individuais, podem ser úteis, pois não discriminam as pessoas que não sabem ler ou escrever. Eles também podem incentivar a participação

daqueles que estão relutantes em ser entrevistados individualmente. Uma desvantagem é que os participantes têm que vir juntos em um dia definido, e isso pode ser difícil de coordenar. Outra é que a discussão pode ser dominada por pessoas mais falantes. A pessoa que conduz o grupo focal deve tentar encorajar todos os membros a contribuir de forma igual.

Gênero e tradições étnico-culturais podem ser acomodados dentro das entrevistas individuais e modalidades de grupos focais. Além disso, a consideração do sexo, idade e composição étnico-cultural de grupos e do moderador frequentemente produz resultados mais úteis, especialmente quando há fortes tradições que podem inibir a participação significativa de grupos específicos.

Questionários

Um questionário é uma lista de questões destinadas a recolher informações específicas. As perguntas podem ser abertas, o que significa que não há opções pré-definidas de resposta, ou fechadas, em que há respostas pré-definidas que o entrevistado deve escolher. Perguntas pré-definidas podem incluir uma variedade de formatos, incluindo resposta sim/não opções de resposta, várias opções (nenhuma restrição sobre o número de respostas que podem ser assinaladas) ou respostas em escala (como respostas de classificação em uma escala de 1-5). As perguntas fechadas são mais adequadas para temas sobre os quais se sabe muito, e são mais rápidas para analisar, embora elas carreguem o risco de que as respostas possam ser forçadas em categorias inadequadas. As perguntas abertas são preferíveis se as respostas são desconhecidas, muito complexas ou numerosas para pré-definição.

É importante que os questionários sejam claros e fáceis de compreender, e que todas as opções possíveis para a questão são cobertas. Portanto, é essencial que os questionários sejam testados com um pequeno número de pessoas antes de serem distribuídos ou aplicados de forma mais ampla.

Os *questionários* são uma forma relativamente barata de recolher dados de um número potencialmente grande de respondentes. No entanto, a desvantagem de usá-los é que eles podem discriminar as pessoas que não sabem ler ou escrever, a menos que sejam conduzidos como entrevistas por telefone ou cara a cara. A manipulação e o armazenamento de dados também podem apresentar complicações em função dos serviços de computação disponíveis. Confidencialidade da resposta é também um elemento e uma condição que precisam ser postos em prática, independentemente das técnicas de coleta dos dados utilizados.

Apoiar os paciente e seus representantes e garantir que a perspectivas deles sejam ouvidas

É importante que os representantes dos pacientes sejam apoiados durante a HNA, para que possam contribuir plenamente em seus papéis. Há uma série de maneiras de conseguir isso. Estas incluem:

Proporcionar a eles suficiente informação geral com bastante antecedência e prestar assistência, se necessário, para garantir que eles possam estar plenamente envolvidos no desenvolvimento e implementação de planos em torno de questões prioritárias. Isso pode incluir fornecer a eles informações sobre como os serviços são prestados, quais são as implicações de custos dos diferentes serviços, quais são as limitações dos serviços, incluindo os motivos por trás destas limitações (por exemplo, ética técnica, econômica etc.) e os aspectos legais que possam afetar a prestação dos serviços (por exemplo, se a interrupção da gravidez por motivos de doença congênita é uma opção legal).

Garantir reuniões que incluam um volume crítico de representantes dos pacientes, para equilibrar a influência que mais partes interessadas ‘experts’, como os políticos ou profissionais de saúde, podem exercer.

Garantir que o coordenador tenha uma consciência das hierarquias que possam existir dentro do grupo e tenha a habilidade de facilitar as discussões de uma forma que permita que todos os membros do grupo participem integralmente.

Proporcionar uma oportunidade antes da reunião de representantes dos pacientes para discutir quaisquer incertezas que eles possam ter sobre o conteúdo da reunião ou os procedimentos a serem seguidos;

Acompanhamento após as reuniões com representantes dos pacientes para garantir que estes sentiram que suas perspectivas tinham sido ouvidas e compreendido o porquê de suas opiniões não terem sido adotadas, se este for o caso.

Garantir que os pacientes não gastem do próprio bolso como resultado de sua participação no exercício, por exemplo, pelo reembolso das despesas de viagem.

Acomodar quaisquer necessidades especiais e assistência à comunicação necessária para garantir que todos os participantes possam contribuir igualmente e de forma eficaz.

Regras básicas

Regras básicas também devem ser definidas no início de qualquer oficina ou reunião, para permitir que o grupo trabalhe junto de forma eficiente e eficaz. Visto que cada grupo deve concordar com suas próprias regras de envolvimento no início, aqui estão algumas sugestões que você pode querer incluir:

Permanecerá em todos os momentos uma atmosfera de respeito mútuo dentro do grupo e os membros irão ouvir uns aos outros.

Haverá uma atmosfera aberta e amigável dentro da reunião, com todos os participantes incentivados a contribuir de forma igual.

Não haverá nenhuma retaliação por se levantar questões difíceis ou controversas, ou por se discordar dos outros participantes.

Nenhuma pessoa ou grupo de pessoas intimidará os outros ou não permitirá que os pontos de vista e opiniões dos outros sejam ouvidos.

Somente uma pessoa falará a cada vez.

Quando alguém estiver falando, deve ter sido autorizado e deve terminar sem ser interrompido.

Se um comentário não for claro para qualquer membro do grupo, a pessoa deve pedir ao orador que o repetia ou explique.

As regras básicas, como estas, devem garantir o diálogo aberto, respeitoso, e a máxima participação.

Questões-chave

Aqui está uma lista de perguntas que você pode querer pensar a respeito antes de começar a envolver pacientes na HNA.

Quais grupos de pacientes existem no meu país e que podem ser relevantes para este exercício?

Como farei para encontrá-los?

Como irei envolvê-los?

Quanto tempo e envolvimento serão esperados deles para que eu possa deixá-los saber sobre isso de antemão?

Será que serei capaz de reembolsá-los pelo seu tempo e custos de viagem?

Quais são as questões-chave que irei querer que eles considerem?

Como garantirei que suas preocupações sejam ouvidas?

GLOSSÁRIO

Informante do usuário do serviço – um usuário do serviço, como um paciente ou pai, cujo papel é fornecer a evidência para os pontos de vista dos usuários do serviço, experiências e preferências.

Paciente *expert* – um paciente com altos níveis de conhecimento ou *expertise* em relação à sua doença em particular.

Organização guarda-chuva – uma organização que representa uma série de organizações ou doenças.

Representante do paciente – alguém que representa um grupo específico de pacientes ou doenças.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Case DD, The community's toolbox: The idea, methods and tools for participatory assessment, monitoring and evaluation in community forestry 1990 FAO Regional Wood Energy Development Programme in Asia, Bangkok, Thailand
2. Coulter A. Engaging patients in their healthcare. How is the UK doing it relative to other countries? Picker Institute Europe, 2006.
www.pickereurope.org/Filestore/PIE_reports/project_reports/Six_country_study_with_ISBN_web.pdf
3. Crawford MJ, Rutter D, Manley C, Weaver T, Bhui K, Fulop N, Tyrer P. Systematic review of involving patients in the planning and development of health care. *BMJ* 2002; **325**:1263.
4. Doherty WJ, Mendenhall TJ Citizen health care: A model for engaging patients, families, and communities as coproducers of health. *Families Systems, & Health* 2006; **24**(3):251-263.
5. Healthcare Commission. Listening, learning, working together? A practice briefing with examples of how healthcare organisations engage local people in planning and improving their services. 2009.
www.cqc.org.uk/_db/_documents/Engaging_patients_&_public_practice_briefing.pdf
6. Ingelfinger JR, Drazen JM. Patient organizations and research on rare diseases. *N Engl J Med*. 2011 Apr 28;364(17):1670-1.
7. Krueger RA and Casey MA. Focus Group: A practical guide for applied research SAGE 2009
8. Ponte PR, Conlin G, Conway JB. et al. Making patient-centered care come alive: Achieving full integration of the patient's perspective. *Journal of Nursing Administration*. 2003; **33**(2):82-90.
9. Thomson R, Bowling A, Moss F. Engaging patients in decisions: a challenge to health care delivery and public health. *Qual Health Care* 2001; **10** Suppl 1: i1.
10. Wensing M, Elwyn G. Methods for incorporating patients' views in health care. *BMJ* 2003; **326**:877-9.

Economia da saúde

Introdução

A economia da saúde é a disciplina que tenta resolver o problema da escassez de recursos no contexto dos cuidados de saúde e usa a avaliação econômica como um método de decisões informadas; por exemplo, decidir sobre qual intervenção de saúde ou serviço financiar com os recursos limitados que estão disponíveis. Ela pode ser pensada como a aplicação de teorias, conceitos e técnicas de avaliação econômica ao setor da saúde. Informações sobre a eficácia de uma intervenção não é normalmente suficiente por si só para que os tomadores de decisão decidam qual intervenção deve ser implementada. O custo-benefício também é importante quando se considera os custos de oportunidade (ou seja, os benefícios que são recebidos) na escolha de um curso de ação em detrimento de outro. A avaliação econômica é um conjunto de abordagens analíticas que são usadas para descrever e comparar os custos e os benefícios dos usos competitivos de recursos, a fim de fazer um juízo de valor sobre qual uso proporciona um melhor 'valor do dinheiro'.

Tipos de avaliação econômica

Drummond *et al.*¹ definiram a avaliação econômica como "*a análise comparativa dos cursos alternativos de ação em termos de seus custos e consequências.*" Em seu nível mais básico, inclui a necessidade de identificar, mensurar, valorar e, em seguida, comparar estes custos e benefícios. Os três tipos de avaliações econômicas completas são a análise custo-benefício (ACB – sigla em inglês), a análise de custo-efetividade (CEA – sigla em inglês), e análise de custo-utilidade (CUA – sigla em inglês). Estes três métodos diferem na maneira como cada um mede os resultados da intervenção avaliada. Outra avaliação econômica parcial comumente utilizada é a análise de custo-minimização (CMA – sigla em inglês), que presume que os resultados sejam semelhantes e se concentra no custo.

CBA: os custos e benefícios (saúde e não-saúde) são medidos em unidades monetárias. Os resultados podem ser apresentados sob a forma de uma relação custo-benefício ou como um valor monetário correspondente ao benefício ou prejuízo líquidos implicados na escolha de um programa em detrimento de outro.

CEA: intervenções com um resultado comum, muitas vezes em unidades naturais (como o número de casos diagnosticados ou casos prevenidos ou anos de vida perdidos/ganhos), são comparadas para determinar qual intervenção maximiza o resultado para a mesma entrada produzir um custo por unidade de resultado (por exemplo, custo por diagnóstico).

CUA: medida dos resultados das intervenções alternativas em termos de uma medida de utilidade mais genérica. Ano de Vida Ajustado à Incapacidade (AVAI) ganha incorpora duração da vida e estado de saúde em uma única métrica com resultados apresentados como custo por AVAI. Anos de Vida Ajustados à Incapacidade (AVAI) evitados combina os anos potenciais de vida perdidos por morte prematura (carga de mortalidade) e os anos de vida produtiva perdidos por incapacidade (carga de morbidade) em uma única métrica com resultados apresentados como custo por AVAI (ex: 1 AVAI representa um ano de vida saudável perdido ou dois anos de vida perdidos em qualidade de saúde de 50%, etc.)

CMA: este método pode ser usado quando duas ou mais alternativas avaliadas produzirem resultados (efeitos de saúde) que podem ser considerado suficientemente semelhantes ou equivalentes. A escolha entre alternativas, então, se resume a custos, com a escolha do menos oneroso.¹

Estimando custos

Independentemente de qual método de avaliação econômica é realizado, a metodologia de custo é uma característica comum. Os custos podem ser pensados como o valor dos recursos necessários para produzir um serviço ou bem. Há três etapas fundamentais em uma análise de custos: em primeiro lugar, a identificação dos custos em termos de recursos que podem ser afetados pelo programa ou intervenção; em segundo lugar, a avaliação dos custos identificados como importantes (outra questão que surge aqui é como monitorar os níveis de utilização de recursos); e em terceiro lugar, a avaliação ligada a cada um dos recursos.

Os custos podem ser classificados em dois: custos tangíveis e custos intangíveis. Custos tangíveis podem ser subdivididos em custos diretos de serviços de saúde, custos de serviços de saúde não-diretos e custos indiretos. Os custos dos serviços de saúde diretos incluem os custos associados a um serviço de prevenção ou intervenção (por exemplo, a vacinação, a fortificação de alimentos, consulta e educação pré-concepção), o serviço de saúde ou a própria intervenção (como o custo da cirurgia), custos de consultas clínicas e as que resultam em hospitalização, custos de obtenção de resultados, custos de confirmação de resultados (possivelmente usando um método diferente), custos de aconselhamento genético, custos de quaisquer testes de acompanhamento resultantes, bem como custos de qualquer intervenção utilizada. Os custos dos serviços de saúde não-diretos incluem todos os custos que são resultado do programa ou intervenção, mas que não estão diretamente relacionados ao próprio tratamento médico. Os exemplos incluem os custos dos pacientes (por exemplo, o custo da viagem para a clínica), os custos de administração, de utilidade (por exemplo, eletricidade), custos e despesas gerais. Os custos diretos e não-diretos podem ser agrupados.

Os custos indiretos podem ser considerados como perdas de produtividade ou de recursos perdidos pelo paciente ou um cuidador como resultado de sua participação no programa ou intervenção. Exemplos incluem redução da produtividade, como resultado direto da própria doença ou os efeitos colaterais do tratamento, e tempo perdido ao participar do programa ou realizar o tratamento. Para uma criança, os pais ou encarregados da educação também sofrem perda de produtividade por terem que levar a criança à clínica para diagnóstico e tratamento posterior, bem como ter que cuidar da criança em casa.

Os custos intangíveis podem ser pensados como os custos emocionais associados com a ansiedade, a dor e o sofrimento como resultado de ter a doença ou deficiência, a partir de informações recebidas ou dos efeitos colaterais da própria intervenção. Estes custos são muitas vezes difíceis de quantificar e valorar, e por isso são muitas vezes simplesmente excluídos em avaliações econômicas.

Porque as pessoas preferem incorrer em custos no futuro em vez de no presente, e obter benefícios mais cedo em vez de mais tarde, pode-se argumentar que aos custos e benefícios que ocorrem em diferentes momentos não deve ser dado o mesmo peso. A fim de explicar essa preferência de tempo e o custo de oportunidade, os custos incorridos nos próximos anos devem ser descontados usando a fórmula

$$Cp = \sum_{n=0}^N \frac{Cf_n}{(1+r)^n} \text{ onde } Cp \text{ é o valor presente do custo, } Cf_n \text{ é o custo futuro no ano } n \text{ (e.g.}$$

(por exemplo, se se espera que uma intervenção dure 5 anos, então você pode usar $n = 5$), e r é a taxa de desconto (ex: muitas vezes fixada em 3% ao ano, mas pode variar de acordo com qual a taxa de retorno esperada seria se, por exemplo, você colocasse o dinheiro em uma conta bancária).

Estimando resultados de saúde

A mortalidade e a morbidade são as medidas mais usadas de saúde. A taxa de mortalidade é simplesmente uma medida do número de mortes em uma determinada população por unidade de tempo, muitas vezes expressa como mortes a cada 1000 indivíduos por ano. A taxa de mortalidade é uma medida bastante insensível de saúde e não fornece um relato dos resultados de saúde que não resultam efetivamente em morte. A morbidade é muitas vezes usada para se referir às taxas de incidência ou prevalência da doença, as quais medem, respectivamente, o número de pacientes com uma dada doença/condição em uma dada população por unidade de tempo (geralmente expressa como o número de indivíduos com a doença a cada 1000 indivíduos por ano) e, no caso da prevalência, o número de indivíduos com a doença em um determinado momento.

Para uma análise de custo-benefício, pode ser mais simples usarmos os resultados de saúde que são fáceis de identificar e medir, como o número de casos detectados ou o número de casos tratados. Outros resultados de interesse podem incluir redução da dor ou o número de vidas ou anos de vida salvos. Qualidade de vida e a duração da vida combinada podem ser medidas em métricas como DALYs/QALYs, e são descritas resumidamente abaixo. Os resultados de saúde nos próximos anos também devem ser descontados, da mesma forma como os custos (mencionados acima).

AVAI

O Ano de Vida ajustado à Incapacidade (AVAI, ou DALY – sigla em inglês) é uma medida de lacunas na saúde que combina o tempo perdido devido à mortalidade prematura e a morbidade associada a uma doença não-fatal². Um AVAI pode ser pensado como um ano perdido de vida 'saudável', e é descrito em detalhes por Murray e Lopez³. Ele tem sido usado pela Carga Global de Doença e Lesão (GBD – sigla em inglês) como uma medida capaz de quantificar o impacto da doença em uma métrica que pode ser usada para a análise de custo-benefício. AVAI para uma doença/condição são calculados como os anos perdidos devido à mortalidade prematura (YLL – sigla em inglês) na população, mais os anos 'saudáveis' equivalentes perdidos devido à incapacidade (YLD – sigla em inglês) para casos incidentes da doença/condição. Uma descrição mais detalhada de como calcular AVAI pode ser encontrada no capítulo 11 Manual Nacional de Carga de Doença da OMS².

$$\text{AVAI} = \text{YLL} + \text{YLD}$$

YLL

A medida de Anos de Vida Perdidos (YLL – sigla em inglês) é calculada de forma mais simplista, multiplicando-se o número de mortes (N) pela expectativa média de vida na idade em que ocorre a morte (L). Esta medida tenta explicar a mortalidade prematura em uma população devido a uma dada doença/condição.

$$\text{YLL} = \text{N} \times \text{L}$$

YLD

A medida de Anos Perdidos devido a Deficiência (YLD – sigla em inglês) é usada para estimar um estado de saúde associado a uma dada doença/condição para um determinado período de tempo. É calculada de forma mais simplista como o número de casos incidentes no período de tempo (I) multiplicado por um valor de deficiência (DW – sigla em inglês), que reflete a gravidade da doença em uma escala de 0 (saúde perfeita) a 1 (morto), multiplicado pela duração média de um indivíduo nesse estado de doença até a remissão ou a morte (L).

$$YLD = I \times DW \times L$$

QALYs

O Ano de Vida Ajustado pela Qualidade (QALY – sigla em inglês) é uma métrica genérica, criada para combinar uma medida da qualidade e da quantidade de vida⁴. Pontuações de preferência de utilidade que são usadas para medir o QALY geralmente variam entre 0 (morte) e 1 (saúde perfeita), embora possa haver estados de saúde que são marcados como piores que a morte, com uma pontuação menor que 0. Pontuações de utilidade podem ser obtidas por meio de instrumentos padronizados que buscam medir os resultados de saúde através de um questionário, como, por exemplo, o questionário de sistema descritivo EuroQol 5 Dimension (EQ- 5D). O EQ-5D é uma medida genérica de qualidade de saúde relacionada à vida, mapeando os entrevistados em um estado de saúde que é definido por cinco dimensões (mobilidade, auto-cuidado, atividades usuais, dor/desconforto e ansiedade/depressão), em que cada uma das cinco dimensões apresenta 3 níveis de gravidade (nível 1 = sem problemas, nível 2 = alguns problemas, e nível 3 = problemas extremos). Isso cria possíveis estados de saúde em cada dimensão, com 243 estados de saúde teoricamente possíveis ($3^5 = 243$), mais dois estados de completude (inconsciente e morto) para resultar em 245 estados possíveis. Esses estados são então avaliados por membros do público para permitir que um valor social seja atribuído aos estados de saúde em uma escala de 1 "saúde perfeita" a 0 "morte", a partir do qual o QALY pode então ser calculado. Um QALY pode ser pensado como um único ano de vida em perfeito estado de saúde ou dois anos em um estado de saúde 0.5, etc.

Comparando custos e resultados de saúde

Uma vez que os custos e os resultados de saúde (efeitos) foram identificados, medidos e avaliados, é necessária uma avaliação conjunta destes dois resultados para ambas as intervenções avaliadas, a fim de determinar qual é o valor incremental da nova intervenção ou serviço e seu efeito sobre a saúde em comparação com a atual (antiga) intervenção ou serviço.

A relação custo-efetividade incremental (ICER – sigla em inglês) é um método para comparar o custo e o efeito de duas intervenções usando a fórmula $\frac{Cost_A - Cost_B}{Effect_A - Effect_B}$ onde

$Cost_A$ é o custo médio de intervenção do grupo A, $Cost_B$ é o custo médio de intervenção do grupo B, $Effect_A$ é o efeito médio para o grupo de intervenção A e $Effect_B$ é o efeito médio para o grupo de intervenção B⁵.

A avaliação econômica baseia-se em avaliar os custos incrementais e benefícios incrementais. O problema da decisão pode ser pensado como uma tabela 3x3 onde um novo tratamento é pior, igual ou melhor do que o tratamento atual. Os custos também podem ser maiores, iguais ou menores do que os da intervenção existente. Podemos, então, obter alguma indicação do potencial de custo-efetividade, conforme indicado na Tabela 1. Se uma nova intervenção tem um melhor resultado e um custo melhor (menor) do que a nova intervenção, o valor é melhor do que a intervenção já existente e deve ser aceita. Se a nova intervenção é mais cara e apresenta um resultado pior do que a atual, pode ser rejeitada em favor da intervenção existente. Se a nova intervenção é mais cara e apresenta um resultado melhor, então é necessária uma decisão sobre se esta estimativa em relação a custo-efetividade é acima ou abaixo da disposição-de-pagar (que pode ser considerada como o máximo que alguém estaria disposto a pagar, trocar ou sacrificar a fim de receber um benefício ou evitar danos) . Se acima deste limiar, então a nova intervenção pode ser rejeitada, mas se abaixo, então a nova intervenção pode ser aceita.

Tabela 1 Forma tabular simples de um plano de custo-efetividade

Custos	Resultados		
	Pior	Igual	Melhor
Mais caro	Rejeitar	Rejeitar	Considerar?
Igual	Rejeitar	Considerar?	Aceitar+
Menos caro	Rejeitar	Aceitar+	Aceitar++

Tomada de decisão

Análise de decisão multicriterial

O uso de análise de decisão multicriterial (MCDA – sigla em inglês) pode facilitar a avaliação em situações onde várias outras metas além do custo-efetividade podem ser incorporadas ao processo de tomada de decisão, tais como a equidade e a aceitabilidade para os pacientes. É uma técnica útil para decidir sobre o uso de recursos, tanto entre os programas quanto dentro deles. É amplamente utilizada pelos economistas para as decisões de alocação de recursos e definição de prioridades, mas igualmente pode ser usada para a alocação de recursos inter-programas, onde é necessário uma maior eficiência técnica. Rob Baltussen e Louis Niessen⁷ fornecem uma excelente introdução a, e caso para, o uso de MCDA na tomada de decisões de saúde de todos os tipos, incluindo as políticas de alocação nos países em desenvolvimento³.

Programa Orçamentário e Análise Marginal

Programa Orçamentário e Análise Marginal (PBMA – sigla em inglês) é uma abordagem que pode ser utilizada para a definição de prioridades com base nos mesmos princípios da avaliação econômica, mas de uma forma mais pragmática e em vários níveis dentro das organizações de saúde⁶; os estágios são descritos abaixo:

1. Determinar o objetivo e o âmbito do exercício de estabelecimento de prioridades
2. Compilar o orçamento de um programa
3. Formar um painel consultivo de análise marginal[†]
4. Determinar critérios de tomada de decisão localmente relevantes
5. Painel consultivo para identificar opções em termos de:
 - a. Áreas para a expansão do serviço
 - b. Áreas para a liberação de recursos através da produção do mesmo nível de resultados, mas com menos recursos
 - c. Áreas para a liberação de recursos através de redução ou cessação de alguns serviços
6. Painel consultivo para fazer recomendações em termos de:
 - a. Financiar áreas de expansão com novos recursos
 - b. Decisões para mover recursos de 5b para 5a
 - c. Decisões conflitantes para mover recursos de 5c para 5a
7. Verificações de validade com outras partes interessadas e decisões finais para informar os serviços de planejamento orçamentário

[†] Análise marginal está preocupada com a forma de melhor utilizar pequenas mudanças na alocação de recursos ou usá-los entre dois ou mais programas do que no significado na média geral que a pequena mudança teria. A margem pode ser pensada como a próxima unidade de um bem ou a unidade de entrada. Por exemplo, se o benefício marginal da próxima unidade exceder o custo marginal, então deve ser considerado um bom uso de recursos adicionais. O objetivo é fazer o melhor uso dos benefícios/custos marginais nos programas. PBMA é descrito em maior detalhe por Mitton e Donaldson⁶.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

- (1) Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Third Edition. *Oxford University Press, Oxford, UK* 2005.
- (2) Mathers CD, Vos T, Lopez AD, Salomon J, Ezzati M. National Burden of Disease Studies: A Practical Guide. Edition 2.0. Global Program on Evidence for Health Policy. *Geneva: World Health Organisation* 2001.
- (3) Murray CJL, Lopez AD. The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020. *Global Burden of Disease and Injury Series, Vol 1 Cambridge: Harvard University Press* 1996.
- (4) Torrance GW, Thomas WH, Sackett DL. A utility maximization model for evaluation of health care programs. *Health Serv Res* 1972; 7(2):118-133.
- (5) Glick HA, Doshi JA, Sonnad SS, Polsky D. Economic Evaluation in Clinical Trials. *Oxford University Press, Oxford, UK* 2007.
- (6) Mitton C, Donaldson C. Health care priority setting: principles, practice and challenges. *Cost Eff Resour Alloc* 2004; 2(1):3.
- (7) Baltussen, R., and Niessen, L. "Priority setting of health interventions: the need for multi-criteria decision analysis," *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 4 (2006): 14.

Visão geral dos métodos usados no Banco de Dados Global de Distúrbios Congênitos Constitucionais de Modell (MGDB)

Introdução

Este capítulo resume os métodos utilizados no Banco de Dados de Distúrbios Congênitos Constitucionais de Modell (MGDB), que fornece dados epidemiológicos a nível nacional para doenças congênitas (Modell, 2012, não publicado). Esses métodos foram desenvolvidos para responder à escassez de dados na maioria dos países, particularmente naqueles que são menos desenvolvidos. A iniciativa começou a partir de um banco de dados de hemoglobinopatias criados para a OMS e foi estendido a outras doenças. O banco de dados forneceu insumos para diversos relatórios, incluindo a March of Dimes 2006, sobre defeitos de nascença e a rodada de 2010 do Global Burden of Disease Study e é também uma fonte de dados para o PHGDB – o banco de dados subjacente ao kit de Ferramentas de HNA.

As estimativas contidas dentro do MGDB concentram-se sobre os distúrbios congênitos que se manifestam na infância ou adolescência e causam a morte prematura ou deficiência na ausência de intervenções. As estimativas abrangem as doenças classificadas pelo CID10 códigos Q00-Q99: "malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas", que são chamadas coletivamente de anomalias congênitas (Tabela 1). A complexidade da classificação do CID foi simplificada, a fim de desenvolver uma abordagem sistemática que seja geralmente aplicável para toda a gama de distúrbios congênitos e descrever os resultados em termos que sejam facilmente compreendidos por um público multidisciplinar e que sejam relevantes para a saúde pública. Isto é alcançado por meio de:

Agrupamento de distúrbios, na medida do possível, com base em resultados clínicos e não por diagnóstico exato do CID 10;

Inclusão apenas dos casos graves para cada diagnóstico, ou seja, aqueles que causam morte ou deficiência (Tabela 1); e

Inclusão de estimativas mínimas em todos os casos. As estimativas referem-se ao ano de 2010, embora elas possam ser atualizadas para os anos mais recentes.

Os resultados possíveis de anomalias (distúrbios) congênitas (graves) são resumidos na Figura 1. Na ausência de diagnóstico e tratamento, todos os distúrbios congênitos levam à morte prematura ou deficiência ao longo da vida. Algumas intervenções antes ou durante a gravidez podem reduzir a prevalência do nascimento afetado. Após o nascimento, o diagnóstico precoce e o tratamento podem levar à cura definitiva para algumas malformações congênitas. No entanto, muitos, como distúrbios cromossômicos e algumas malformações congênitas graves (por exemplo, do sistema nervoso central), não podem ser curados e exigem cuidados de assistência para melhorar a sobrevivência e a qualidade de vida.

Figura 1: Fatores que afetam a epidemiologia e os resultados de distúrbios congênitos

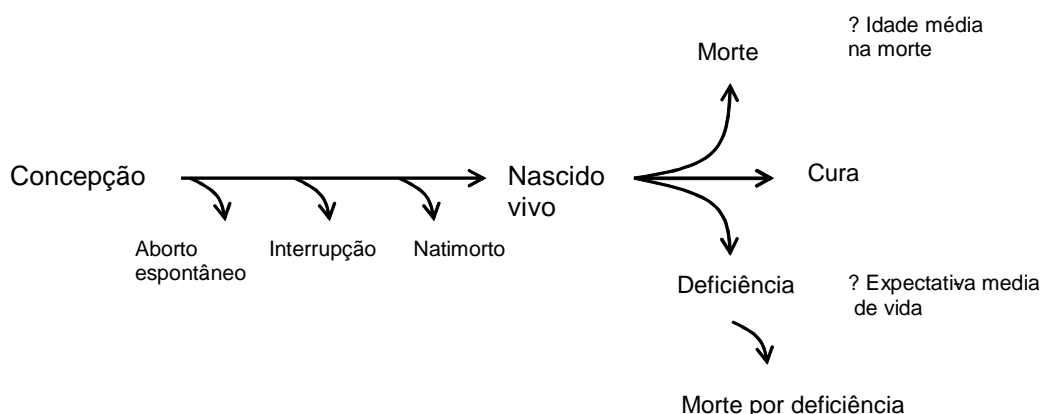


Tabela 1. Exemplos de agrupamento pragmático de doenças de acordo com o resultado amplo

Grupo de distúrbio		Doenças	Resultados
Distúrbios cromossômicos	Distúrbios autossômicos graves	Síndrome de Down, trissomias 13 e 18, rearranjos cromossômicos desequilibrados	Morte prematura, deficiência de longo prazo
	Distúrbios dos cromossomos sexuais	Síndromes de Klinefelter e Turner	Problema ao longo da vida: necessários cuidados de assistência
Defeitos do tubo neural		Anencefalia	Natimorto, morte neonatal
		Espinha bífida e encefalocele	Morte na infância, deficiência de longo prazo
Cardiopatias congênitas	Cardiopatia congênita precoce	CHD muito grave	Morte na infância, deficiência de longo prazo
		CHD grave	Cura, morte na infância, deficiência de longo prazo
	Cardiopatia congênita tardia	Válvula aórtica bicúspide	Falha da válvula após os 45 anos de idade

Passos para gerar estimativas

Para cada grupo de doenças, o seguinte procedimento foi realizada:

Uma descrição da doença, suas consequências na ausência de cuidados, e o histórico e os efeitos das intervenções.

Desenvolvimento de estimativas modeladas para cada doença após quatro passos sequenciais:

Passo 1. Prevalência potencial em nascimentos (na ausência de intervenções):

Passo 2. Efeitos de fatores que afetam a prevalência em nascimentos (por exemplo, educação e informação sobre o risco, mudanças na distribuição da idade materna, fortificação de alimentos com ácido fólico, diagnóstico pré-natal)

Passo 3. Prevalência em nascimentos estimada (= 1 menos 2 acima)

Passo 4. Mortalidade precoce (neonatal, infantil, mortalidade de menores de 5 anos) e sobrevida a longo prazo, em diferentes contextos, calculadas para o ano de 2010 e para os 50 anos anteriores, e projetadas para 2050 usando diferentes suposições.

Resultados do modelo

O procedimento de modelagem gera os seguintes bancos de dados, que, juntos, compõem o MGDB.

Um banco de dados global, com estimativas para 2010, por país e regiões, de nascimentos afetados anualmente, natimortos, mortes neonatal, infantil e de menores de 5 anos de idade, mortes para: síndrome de Down, outras trissomias, rearranjos cromossômicos desequilibrados, síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter, defeitos do tubo neural, doença cardíaca congênita, fissuras orofaciais, "outras malformações congênitas", distúrbios de um único gene e fatores de risco genético precoces (negatividade rhesus e deficiência G6FD). Além disso, o trabalho está em andamento em oito bases de dados específicas de distúrbios com estimativas para 2010 do (a) número de pacientes vivos por intervalos de 5 anos de idade, e (b) das mortes por intervalos de 5 anos de idade.

As taxas de prevalência em nascimentos são expressas tanto como nascidos afetados por 1.000 nascidos totais quanto como nascidos vivos afetados por 1.000 nascidos totais. Estimativas separadas são fornecidas para natimortos e interrupções por dano fetal. A mortalidade é expressa como o número de mortes na população total (ou por faixa etária, conforme o caso), com taxas expressas como o número de mortes por 1.000 nascidos vivos (para mortalidade neonatal, infantil e de menores de 5 anos), ajustado para as taxas de mortalidade locais.

Fontes de dados

Os dados sobre a prevalência em nascimentos e mortalidade para cada diagnóstico são necessários. No entanto, mesmo em países de alta renda, registros oficiais raramente incluem dados sobre nascimentos de crianças com distúrbios congênitos, e, quando o fazem, pode haver grave subapuração. Em ambientes de baixa renda, os dados são geralmente coletados em hospitais, no momento do nascimento. No entanto, na ausência de recursos avançados, como a ultrassonografia de rotina de anomalia fetal e autópsia, apenas uma minoria das mais graves malformações congênitas (aquelas que são evidentes no exame externo) são reconhecíveis neste momento, resultando em brutal subapuração da prevalência total.

Dados de alta qualidade sobre as causas de morte estão geralmente disponíveis em países de alta renda, mas os dados de mortalidade fornecem evidência muito limitada sobre a prevalência de nascimentos afetados, porque, em geral, quando existem meios para o registro preciso da causa de morte, o diagnóstico e os cuidados também estão disponíveis e muitas malformações congênitas são efetivamente reparadas e deixam o sistema. Em ambientes de baixa renda, particularmente quando a autópsia não está disponível, uma grave situação de subapuração de mortes devido a distúrbios congênitos é inevitável.

Portanto, informações confiáveis podem ser obtidas apenas a partir de estudos dedicados, geralmente realizados em cenários de maior renda. Pesquisas foram realizadas para identificar esses estudos, que são descritos nas seções seguintes.

Estudos clássicos sobre a carga de distúrbios congênitos

Estes incluem estudos realizados após a Segunda Guerra Mundial sobre a linha de base prevalência em nascimentos de distúrbios congênitos e genéticos, a fim de permitir a

avaliação dos efeitos prováveis da exposição à radiação (Comitê Científico das Nações Unidas sobre os Efeitos da Radiação Atômica (UNSCEAR – sigla em inglês) 1977, 1982). A Tabela 2 relaciona os estudos clássicos usados e a extensão deles. Estes estudos são particularmente valiosos porque os dados foram obtidos antes das intervenções tornarem-se disponíveis a ponto de poderem reduzir a prevalência de nascimentos afetados ou aumentar a apuração.

Tabela 2: Os principais estudos clássicos sobre a prevalência em nascimentos de distúrbios congênicos

Fonte	Distúrbios cromossômicos	Malformações congênicas	Distúrbios de um único gene
Stevenson 1959	+	+	+
Myriantopoulos e Chung 1974		+	
Trimble e Doughty 1974	+	+	+
Ash, Vennart & Carter 1977	+	+	+
Hook e Hamerton 1977	+		
Czeizel e Sankaranarayanan 1984	+	+	
Baird et al. 1988	+	+	+

Além disso, os bancos de dados que cobrem a maioria das populações estão disponíveis para grupos sanguíneos ABO e Rhesus (Mourant 1954, Mollison et al., 1993), hemoglobinopatias (Livingstone 1985, Modell e Darlison 2008, www.modell-almanac.net/), deficiência de G6PD (Livingstone 1985: OMS 1985c, Luzzatto e Mehta 1995) e casamento consanguíneo habitual (Murdock 1967, Bittles 1990 www.consang.net).

Registros de anomalia congênita

Dados observacionais confiáveis estão geralmente disponíveis apenas para os países de renda alta ou média-alta. No entanto, as evidências disponíveis indicam uma prevalência em nascimentos muito semelhante à de malformações congênicas em todo o mundo, e por isso é possível extrapolá-las para os cenários de baixa renda, onde há registros disponíveis, mas isso deve ser feito com cautela.

O MGDB usa os seguintes registros:

Registro da Colúmbia Britânica (Baird et al.1988)

O Registro Húngaro de Malformações Congênicas (Czeizel e Sankaranarayanan 1984)

Vigilância Europeia de Anomalias Congênicas (EUROCAT – sigla em inglês, www.eurocat-network.eu, coordenador, Helen Dolk). A maioria dos registros da EUROCAT relata nascidos vivos afetados, natimortos, e interrupções da gravidez após o diagnóstico pré-natal, onde isso é legal. Os dados detalhados são publicados na web (Link direto para as tabelas de prevalência <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>). A EUROCAT também produz uma série de relatórios especiais e muitos artigos publicados.

Câmara Internacional de Vigilância e Sistemas de Monitoramento de Pesquisa de Defeitos Congênicos (ICBDSR – sigla em inglês) (coordenador Pierpaolo Mastroiacovo). Os relatórios anuais são publicados na web em www.icbdsr.org. Registros do ICBDSR agregam nascidos vivos e natimortos. Nem todos relatam interrupção da gravidez, quando isso é legal. Os dados de 1985-1990 e 2000-2005 foram fornecidos pelo Dr. Mastroiacovo.

O Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênicas (ECLAMC) (coordenador Eduardo Castilla). A interrupção da gravidez é ilegal na maior parte da América do Sul. Os dados para 1993-1998 estão disponíveis no Atlas Mundial de Defeitos Congênicos (OMS 2003) e os dados agregados do ECLAMC estão incluídos na ICBDSR.

Pesquisa bibliográfica para dados epidemiológicos

Para distúrbios cromossômicos, defeitos do tubo neural e cardiopatia congênita, uma pesquisa da PubMed foi realizada com o objetivo de identificar documentos relevantes para a prevalência em nascimentos em países de baixa renda, e os resultados para as crianças afetadas em diferentes cenários. A pesquisa identificou 1.687 artigos sobre distúrbios cromossômicos, 709 sobre defeitos do tubo neural e 900 sobre cardiopatia congênita. Destes, 122, 146 e 151, respectivamente, foram selecionados para revisão do resumo ou completa revisão do texto. Para fissuras orofaciais, os dados foram extraídos de uma pesquisa sistemática da literatura, incluindo MEDLINE, EMBASE e OVID, que rendeu 1.371 referências, complementados por uma extensa pesquisa manual (Mossey e Little, 2002).

Sites relevantes foram pesquisados para dados sobre doenças específicas. Por exemplo, Wren e Sullivan, 2001, fornece os números dos pacientes com uma ampla gama de diagnósticos vistos em uma clínica regional especializada em cardiologia pediátrica, observou sobrevivência para 1 ano, e previu sobrevivência para 16 anos por meio de diagnóstico. Os dados são válidos para 1985-1994. Os dados foram utilizados na estimativa de sobrevivência de indivíduos afetados por este grupo de doenças.

Principais artigos com dados epidemiológicos

O MGDB requer dados sobre a sobrevivência com o acesso quase universal ao diagnóstico e ao melhor tratamento disponível, e sobre a sobrevivência na ausência de diagnóstico e tratamento. Quando esses dois extremos são conhecidos, a sobrevivência pode ser estimada para qualquer população, utilizando-se a mortalidade infantil como um indicador de acesso aos cuidados. Estudos que fornecem esses dados incluem os seguintes:

Tennant et al (2010): Sobrevivência de 20 anos de crianças nascidas com malformações congênitas na Região Norte do Reino Unido entre 1985-2003.

Skaeraven et al (1999) e Lie et al (2001): Sobrevivência de 30 anos e reprodução na Noruega entre 1967-1982 para anomalias congênitas

Czeizel e Sankaranarayanan (1984): sobrevivência de 1 ano e 15 anos, com estimativas de mortalidade tardia. As indicações são válidas para a Hungria entre 1970-1981.

Para os resultados na ausência de cuidados, foi utilizada uma série de estudos anteriores realizados em países de alta renda, antes da introdução de grandes intervenções. Exemplos incluem Laurence e Tew (1971) para espinha bífida, MacMahon et al. (1952) para a cardiopatia congênita e Merrick (2001) para a síndrome de Down. No caso de fissuras orofaciais, os dados estatísticos fornecidos pela instituição de caridade Smile Train (www.smiletrain.org.uk) foram usados para fornecer estimativas de resultados na ausência de diagnóstico e tratamento.

Outras fontes baseadas na web

Implantação global de fortificação de alimentos com ácido fólico: Iniciativa de Fortificação da Farinha (FFI – sigla em inglês), <http://www.sph.emory.edu/wheatflour/countrydata.php>

- Legalidade ou não da interrupção da gravidez: Nações Unidas. Políticas de Aborto: uma visão global (2002):
<http://www.un.org/esa/population/publications/abortion/profiles.htm> Atualizada com
<http://www.un.org/esa/population/publications/2011abortion/2011wallchart.pdf>

Wikipedia, Encyclopaedia Britannica.

Fontes de dados demográficos

- A revisão das Perspectivas da População Mundial das Nações Unidas de 2010 (WPP – sigla em inglês) (<http://esa.un.org/unpp>) foi usada para obter dados demográficos específicos de cada país por intervalos de 5 anos. Os dados foram obtidos a partir das tabelas de variantes médias para: número e distribuição da população, idade, nascimentos anuais, a taxa de fecundidade total, mortalidade infantil e de menores de 5 anos, e expectativa média de vida, com dados complementares de da Série de Anuários Demográficos da ONU (UNDY – sigla em inglês)

<http://unstats.un.org/unsd/demographic/products/dyb/dyb2.htm>

- O suplemento histórico da UNDY de 1997 fornece tabelas demográficas para 50 anos, entre 1948 -1998.

<http://unstats.un.org/unsd/demographic/products/dyb/dybhst.htm>

Fontes demográficas identificam países/territórios de forma diferente, dependendo de seus objetivos. A classificação da UNDY, que usa uma classificação com base em ISO, foi usada pelo MGDB. As estimativas são feitas para cada país para 1950, 1970, 1990, 2010, 2030 e 2050, com base em estimativas da WPP para o intervalo anterior de 5 anos. Lacunas nos dados demográficos da WPP (para os países/territórios com população inferior a 100.000) são preenchidos usando uma abordagem de vizinhança.

Todos os cálculos são feitos para cada país. Os dados são então agregados e relatados por 11 regiões (Tabela 3), em que os países são agrupados de acordo com a geografia e nível econômico de desenvolvimento. Estes grupos também se referem a alguns aspectos culturais, tais como legalidade da interrupção da gravidez. Os agrupamentos são baseados em GBD, mas estes foram amalgamados em 11 regiões em vez de vinte e uma usadas pelo GBD.

Tabela 3. Adaptação de agrupamentos regionais do GBD para regiões e países do MGDB

Países	Região GBD	Região simplificada usada no MGDB
Angola, República Centro Africana, Congo, República Democrática do Congo, Guiné Equatorial, Gabão.	África Subsaariana Central	África Subsaariana
Burundi, Comores, Djibuti, Eritreia, Etiópia, Quênia, Madagascar, Maláui, Moçambique, Ruanda, Somália, Sudão, Uganda, República Unida da Tanzânia, na Zâmbia.	África Subsaariana Oriental	
Botsuana, Lesoto, Namíbia, África do Sul, Suazilândia, Zimbábue.	África Subsaariana do Sul	
Benin, Burkina Faso, Camarões, Cabo Verde, Chade, Costa do Marfim, Gâmbia, Gana, Guiné, Guiné-Bissau, Libéria, Mali, Mauritânia, Níger, Nigéria, Santa Helena, São Tomé e Príncipe, Senegal, Serra Leoa, Togo.	África Subsaariana Ocidental	
Argélia, Egito, Líbia, Marrocos, Tunísia, Saara Ocidental.	Norte da África	Oriente Médio/Norte da África/Ásia Central
Bahrein, Irã (República Islâmica do), Iraque, Jordânia, Kuwait, Líbano, Territórios Palestinos Ocupados, Omã, Qatar, Arábia Saudita, Síria, Turquia, Emirados Árabes Unidos, Iêmen.	Oriente Médio	
Anguilla, Antígua e Barbuda, Aruba, Bahamas, Barbados, Belize, Bermuda, Ilhas Virgens Britânicas, Ilhas Cayman, Cuba, Dominica,	Caribe	América do Sul

República Dominicana, Guiana Francesa, Granada, Guadalupe, Guiana, Haiti, Jamaica, Martinica, Montserrat, Antilhas Holandesas, São Cristóvão e Nevis, Santa Lúcia, São Vicente, Suriname, Trinidad e Tobago, Ilhas Turcas e Caicos.		
Bolívia, Equador, Peru.	América Latina, Andina	
Colômbia, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Nicarágua, Panamá, Venezuela.	América Latina, Central	
Argentina, Chile, Ilhas Falkland (Malvinas), Uruguai.	América Latina, Sul	
Brazil, Paraguai.	América Latina,, Tropical	
Armênia, Azerbaijão, Geórgia, Cazaquistão, Quirguistão, Mongólia, Tajiquistão, Turquemenistão, Uzbequistão.	Ásia Central	Ásia Oriental
China, República Popular Democrática da Coreia,	Ásia Oriental	
Afeganistão, Bangladesh, Butão, Índia, Nepal, Paquistão.	Sul da Ásia	Sul da Ásia
Camboja, Indonésia, República Popular Democrática do Laos, Malásia, Maldivas, Ilhas Maurício, Mayotte, Mianmar, Filipinas, Seychelles, Sri Lanka, Tailândia, Timor Leste, Vietnã.	Sudeste da Ásia	Sudeste da Ásia e Oceania
Samoa Americana, Ilhas Cook, Fiji, Polinésia Francesa, Guam, Kiribati, Ilhas Marshall, Micronésia (Estados Federados da), Nauru, Nova Caledônia, Niue, Ilhas Marianas do Norte, Palau, Papua Nova Guiné, Pitcairn, Samoa, Ilhas Salomão, Tokelau, Tonga, Tuvalu, Vanuatu, Ilhas Wallis e Futuna.	Oceania	
Albânia, Bósnia- Herzegovina, Bulgária, Croácia, República Checa, Hungria, Polónia, Romênia, Sérvia e Montenegro, Eslováquia, Eslovênia, Antiga República Iugoslava da Macedônia.	Europa Central	Europa Central e Oriental
Bielorrússia, Estônia, Letônia, Lituânia, República da Moldávia, Federação Russa, Ucrânia.	Europe Oriental	
Andorra, Áustria, Bélgica, Ilhas do Canal, Chipre, Dinamarca, Ilhas Faroé, Finlândia, França, Alemanha, Gibraltar, Grécia, Groenlândia, Santa Sé, Islândia, Irlanda, Ilha de Man, Israel, Itália, Liechtenstein, Luxemburgo, Malta, Mônaco, Holanda, Noruega, Portugal, São Pedro e Miquelon, San Marino, Espanha, Suécia, Suíça, Reino Unido.	Europe Ocidental	Populações de alta renda
Austrália, Nova Zelândia	Australásia	
Canadá, Estados Unidos da América.	América do Norte, Alta Renda	
Brunei, Japão, República da Coreia, Singapura	Pacífico Asiático, Alta Renda	
Hong Kong, Taiwan	Ásia Oriental	

Descrição dos passos do modelo

Passo 1. Estabelecer a prevalência potencial de nascimentos

A prevalência potencial de nascimentos é a prevalência de nascimentos que ocorreria na ausência de qualquer intervenção.

Anomalias cromossômicas

A prevalência de nascimentos de síndrome de Down (SD) está diretamente relacionada com a idade materna e foi calculada usando dados demográficos sobre a distribuição da

idade materna (ver passo 2). As síndromes de Edwards e Patau estão relacionadas com a idade materna, da mesma forma que a síndrome de Down (Gancho, 1992), e a prevalência ligada a nascidos vivos é de aproximadamente 15% da de Síndrome de Down. Esta relação é utilizada para calcular a prevalência em nascimentos. As taxas de prevalência em nascidos vivos de rearranjos cromossômicos desequilibrados (0.64/1000), síndrome de Turner (0.15/1000) e síndrome de Klinefelter (0.70/1000) são baseados em dados do EUROCAT.

Quarenta por cento das crianças com distúrbios cromossômicos também têm uma ou mais malformações congênitas, especialmente do coração ou do trato gastrointestinal. Tanto Czeizel e Sankaranarayanan (1984) como o EUROCAT distinguem claramente entre malformações congênitas cromossômicas e não-cromossômicas. No MGDB, malformações associadas com distúrbios cromossômicos são consideradas e contabilizadas como parte dos distúrbios cromossômicos.

Malformações congênitas

Estima-se que as causas das malformações congênitas sejam multifatoriais em 20-25% dos casos; monogênicas em 6-8%; ambientais (por exemplo, infecções e doenças maternas, radiação e drogas, incluindo álcool) em 6-8%, e anomalia cromossômica em 6-8% (Relatório Especial do EUROCAT 2004). Não há uma causa conhecida em mais de 50% dos casos. Malformações monogênicas, ambientais, e associadas a cromossomo são excluídas das estimativas de malformações congênitas. Uma série de fatores relacionados às variações globais em malformações congênitas foi levada em consideração com base em evidências da literatura. Por exemplo, a prevalência em nascimentos de defeitos do tubo neural varia de acordo com a ingestão de ácido fólico materna (Berry et al, 1999), e a prevalência de fissuras orofaciais varia de acordo com a situação geográfica e/ou origem étnica (Mossey e Little, 2002). No entanto, a prevalência geral de cardiopatia congênita, durante a gravidez é considerada semelhante a nível mundial (Hoffman, 1995). A prevalência em nascimentos de defeitos do tubo neural está relacionada com a ingestão materna de vitamina. Há evidências de que a prevalência em nascimentos de algumas outras malformações congênitas graves, incluindo defeitos cardíacos congênitos (Botto et al, 2006), está ligada ao status de ácido fólico materno, mas isso não foi levado em consideração ao se fazer as estimativas atuais.

Em comum com outros estudos de resultados (por exemplo, Czeizel e Sankaranarayanan 1984, Tennant et al. 2010), a MGDB relata em termos de indivíduos afetados. No entanto, a maioria dos registros de anomalias congênitas é relatada em termos de malformações. Visto que várias malformações podem coexistir em um indivíduo, o uso acrítico de dados de registro pode levar à dupla contagem. Para obter taxas para o total de malformações isoladas, a média de prevalência de nascimentos total deve ser reduzida em 13,2%, a taxa média de interrupção em 31%, e a taxa média de morte fetal em 33,5%. No entanto, também é possível fazer estimativas específicas de grupo para associações. O MGDB usa dados publicados para defeitos do tubo neural isolados (Stoll et al. 2011), fissuras orofaciais (Reportagem Especial do EUROCAT 2000) e cardiopatia congênita (Relatório Especial do EUROCAT 2009). A proporção de associações para outros tipos de malformações foi baseada em Rittler et al. 2008 e Garne et al. 2011.

Sobreposição entre as diferentes categorias de malformação congênita e a duplicação de dados

Como alguns indivíduos afetados têm malformações múltiplas, as estimativas da prevalência de malformações serão maiores do que as estimativas de prevalência de crianças afetadas. Por exemplo, os dados do EUROCAT mostram as primeiras sendo

13,7% maiores do que o número de crianças afetadas. O modelo trata de duplicações da seguinte forma: no MGDB, as taxas do país para malformações não-cromossômicas (quando disponíveis) são inseridas. As taxas totais para malformações isoladas são calculadas usando as alíquotas do EUROCAT para defeitos do tubo neural, fissuras orofaciais e cardiopatia congênita. As taxas para a interrupção e morte fetal para essas doenças são ajustadas usando as taxas médias do EUROCAT para doenças isoladas em países sem dados epidemiológicos.

- Distúrbios cromossômicos – malformações associadas são consideradas como parte da síndrome cromossômica.
- Defeitos do tubo neural – casos isolados apenas. Aqueles associados a outros defeitos e distúrbios cromossômicos não estão incluídos.
- Cardiopatia congênita – casos isolados apenas. Aqueles associados a anomalias cromossômicas e outras malformações não são incluídos nesta categoria. Aqueles associados a anomalias cromossômicas e outras malformações não são incluídos nesta categoria.
- Fissuras orofaciais – casos isolados apenas. Aqueles associados a anomalias cromossômicas e outras malformações não são incluídos nesta categoria.
- Todas as outras categorias de malformação – casos não-cromossômicos apenas. O processo completo descrito abaixo requer acompanhamento, mas 20% são removidos das estimativas finais.
- Distúrbio de um único gene – incluem hemoglobinopatias e todos os distúrbios associados à consanguinidade, incluindo malformações congênitas.

Natimortos

A distinção entre natimorto e morte neonatal é importante, no entanto, a fronteira entre estes pode ser bastante turva. Critérios de idade gestacional para natimorto (versus aborto espontâneo) diferem conforme o país, com pontos de corte variando de 20 a 28 semanas. Os registros do EUROCAT relatam em termos do próprio país, mas o registro de "mortes fetais" após 20 semanas de gestação é incentivado.

A Tabela 4 mostra dados sobre a proporção de natimortos em relação aos nascidos vivos adotadas nas estimativas, com base em dados do EUROCAT. Estes foram usados para obter estimativas para natimortos de nascidos vivos.

Tabela 4. Taxa aproximada de natimortos associada com os distúrbios selecionados

Anomalia	Natimortos como % de nascidos vivos
Cromossômica Total	8.6
Síndrome de Down	4.0
Síndrome de Patau /trissomia 13	19.9
Edwards' syndrome/trissomia 18	40.3
Síndrome de Turner	27.0
Síndrome de Klinefelter	2.0
Não-cromossômica Total	2.33
Defeitos do tubo neural	18.4
Cardiopatia congênita	1.8

Passo 2. Estabelecer os efeitos dos fatores que afetam a prevalência de nascimentos

Os efeitos das seguintes intervenções são levados em conta no MGDB.

Mudanças na distribuição da idade materna

Estas mudanças têm um efeito profundo sobre a prevalência em nascimentos de distúrbios cromossômicos. Baseado na série do UNDY, incluindo o suplemento histórico do UNDY, a seguinte fórmula pode ser derivada para estimar nascidos vivos devido à síndrome de Down com base na proporção de mães com mais de 35 anos de idade (sem interrupção da gravidez).

$$\text{Potencial de SD em nascidos vivos /1,000} = 0.834 + 0.067 \times (\% \text{ mães com mais de 35 anos}) (\pm 4.2\%)$$

A prevalência em nascimentos das síndromes de Edwards e de Patau juntas pode ser estimada como 15% da prevalência em nascimentos de síndrome de Down.

Fortificação com ácido fólico

Suplementação com ácido fólico e multivitamínico e a fortificação de alimentos com ácido fólico afetam a prevalência em nascimentos de defeitos do tubo neural (DTN) e, em menor medida, de fissuras orofaciais. O modelo considera o efeito observado em DTN, e estima que o efeito sobre fissuras orofaciais e cardiopatia congênita seja de 25% da redução em DTN. Uma vez que a cobertura da suplementação começa antes da gravidez, não pode ser estimada e deverá ser baixa na maioria dos países de baixa e média renda; o modelo só leva em conta o efeito da fortificação de alimentos; esta é baseada na cobertura estimada para o país de fortificação de ácido fólico e a eficácia do ácido fólico, com base na sua concentração no alimento de base.

- As informações sobre as políticas nacionais e cobertura da fortificação com ácido fólico são obtidas a partir do site da Iniciativa de Fortificação da Farinha (FFI – sigla em inglês):

<http://www.sph.emory.edu/wheatflour/countrydata.php>.

Para os países com fortificação de alimentos com ácido fólico e dados observacionais, a queda percentual observada e da prevalência em nascimentos pós-fortificação são usados. Para os países com fortificação obrigatória, mas onde não há dados observacionais sobre os efeitos, a queda percentual esperada na prevalência em nascimentos de defeito do tubo neural é calculada usando dados da FFI em microgramas adicionais de ácido fólico por 100g de farinha de trigo, e as previsões de efeito a partir da linha de base da prevalência de DTN e da dose de ácido fólico nos alimentos fortificados. A relação é baseada em Wald et al (2001). Esta relação é ilustrada na Tabela 5, e reflete estimativas um tanto conservadoras de efeitos da fortificação com ácido fólico.

Tabela 5. Queda estimada da prevalência de DTN em relação à dose e prevalência pré-fortificação (baseado em Wald et al. 2001)

Ácido fólico ug /100g farinha	% de redução extrapolada prevista em DTN			
	Linha de base DTN 2.5 /1000	Linha de base DTN 1.8 /1000	Linha de base DTN 1.2 /1000	Linha de base DTN 1.0 /1000
140	49.5	28.9	20.0	15.7
200	62.6	40.0	27.8	22.6
350	75.1	50.0	37.3	30.1

Interrupção da gravidez após diagnóstico pré-natal

Os dados sobre a interrupção por anormalidade fetal estão disponíveis a partir de registros que participam no EUROCAT e ICBDSR. Estes são utilizados quando disponíveis, com ajustes para subapuração e acesso aos cuidados, conforme o caso. Suposições com base em vizinhança são feitas para 58 países pequenos, sem registros de participantes, entre

mais de 88 países onde é permitida a interrupção da gravidez. No entanto, lacunas de informação importantes permanecem em muitos países onde o diagnóstico pré-natal está disponível. Para esses países, a proporção de gestações afetadas interrompidas é estimada com base na legalidade ou não do aborto no caso de deficiência fetal, a proporção estimada de mulheres com acesso a serviços especializados, e as taxas médias de interrupção específicas de diagnóstico do EUROCAT.

Para os países em que a interrupção por anomalias fetais é ilegal (96 países no momento da escrita), presume-se que nenhuma interrupção por anomalia fetal ocorra, embora algumas sejam quase certamente realizadas por malformações.

Passo 3. Estabelecer a prevalência em nascimentos (prevalência total e em nascidos vivos)

A prevalência (total) estimada em nascimentos é derivada de nascimentos potenciais menos os nascimentos evitados devido a intervenções antes da gravidez, como a fortificação de alimentos com ácido fólico e a administração de anti-D para mulheres Rh-negativas após o parto, ou o diagnóstico pré-natal levando à interrupção da gravidez, estimado como acima. Para algumas doenças, nenhuma interrupção é considerada, por exemplo, fissuras orofaciais sem complicações.

A prevalência em nascidos vivos estimada é calculada subtraindo-se a prevalência estimada de natimorto da prevalência total de nascimentos de fato.

Passo 4. Calcular a mortalidade devido a distúrbios congênitos

Dois tipos de curvas de sobrevida são necessários para cada grupo de doença em cenários de alta e de baixa renda.

As curvas de perspectiva de sobrevida descrevem sobrevida/mortalidade no presente momento (correspondente a 2010). Elas são usadas para calcular mortes anuais atuais devido à(s) doença(s) em questão, e projetar mortes prováveis no futuro. Elas baseiam-se nas mais recentes observações disponíveis.

Mortes prematuras *potenciais* por malformações congênitas e possíveis sobreviventes após os 5 anos de idade são calculados a partir de nascidos vivos anuais afetados, curvas de renda alta e sobrevida sem cuidados e acesso estimado. No entanto, as crianças afetadas podem morrer de outras causas. Para ajustar à mortalidade precoce geral, as proporções correspondentes das taxas de mortalidade prematuras locais são deduzidas para se obter taxas de mortalidade precoce *atribuíveis*, e dos sobreviventes de fato após 5 anos de idade.

Curvas de perspectiva de sobrevida, cenários de alta renda

Uma vez que muitos distúrbios congênitos causam a morte prematura, dados de mortalidade até os cinco anos de idade estão disponíveis para a maioria das doenças consideradas. Estes são complementados por informações de valiosos artigos específicos a respeito do distúrbio sobre sobrevida a longo prazo.

Uma vez que muitas das intervenções responsáveis pela melhora da sobrevida foram introduzidas nos últimos 30-40 anos, há muito poucos dados observacionais sobre a sobrevida além de 30-35 anos de idade. Estas taxas são estimadas extrapolando-se dados da mortalidade observada disponíveis nos mais antigos grupos etários de 5 nos de idade até 70-80 anos de idade. A média de idade no momento da morte também pode ser calculada quando as curvas de sobrevida a longo prazo estão disponíveis.

Sobrevida em cenários de baixa renda

As informações esparsas na literatura sobre a sobrevida nesses ambientes incluem relatórios como Venter et al. 1995 e Delpont et al. 1995 para a África rural, e Castilla et al. 1998 para a América Latina. Estes são utilizados conforme o caso. Eles foram complementados por opiniões de especialistas: Dr. Christopher Wren forneceu estimativas específicas de diagnóstico de resultados para cardiopatia congênita na ausência de intervenção; Christianson e Modell estimaram resultados para todas as outras malformações listadas por Czeizel e Sankaranarayanan (1984) na ausência de intervenção. A lista de doenças do EUROCAT inclui informações sobre as doenças que requerem operação: para estes diagnósticos é presumida a morte precoce para a maioria dos bebês não operados. Smile Train, uma grande instituição de caridade que presta serviços de reparação de fissuras orofaciais em uma série de países, forneceu dados sobre números e a idade no momento da operação, a partir dos quais as taxas de mortalidade podem ser estimadas.

No entanto, em muitos casos, o modelo usa dados de relatórios para os países de alta renda a partir dos anos 1950 e 1960, antes de as intervenções terapêuticas modernas estarem disponíveis. Esses relatórios podem ser usados para estimar melhor a sobrevida possível em cenários onde não há cuidado disponível.

Combinando esses dados possibilita que curvas de sobrevida sejam desenvolvidas para diferentes cenários. Por exemplo, a Figura 2 usa o exemplo da síndrome de Down para estimar a sobrevida de pessoas afetadas em uma variedade de cenários.

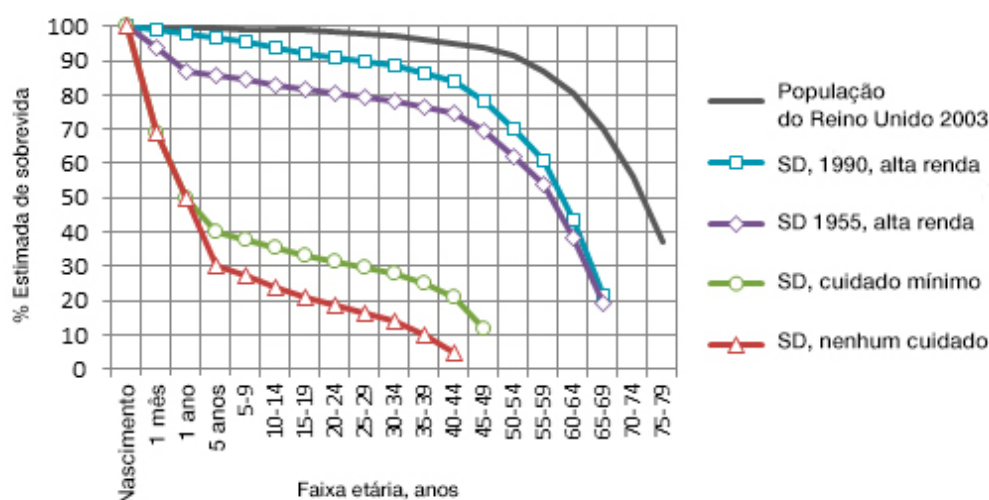


Figura 2: Curvas de perspectiva de sobrevida para pessoas nascidas com síndrome de Down em diferentes cenários.

Gerar curvas de sobrevida específicas para o país

Como explicado acima, as curvas de sobrevida podem ser geradas para os dois extremos, ou seja, melhor cuidado possível (definido como o nível de cuidados disponíveis em um típico país de alta renda), e ausência de diagnóstico e tratamento. Estas curvas podem ser aplicadas aos países de mais alta e mais baixa renda, respectivamente, e também podem ser utilizadas para gerar as curvas de sobrevida hipotéticas para países em níveis intermediários de desenvolvimento.

As estimativas para situações extremas podem ser utilizadas para obter estimativas para países específicos, com base em estimativas da proporção da população coberta por serviços de saúde. Estas podem ser obtidas através da utilização de indicadores simples disponíveis, tais como a mortalidade neonatal ou infantil. O Grupo de Referência em Epidemiologia e Saúde da Criança (CHERG – sigla em inglês) da ONU identificou cinco

grupos de mortalidade neonatal como indicadores de qualidade do serviço. A mortalidade infantil é o indicador de substituição preferido de acesso no MGDB porque os dados estão disponíveis tanto a nível nacional como subnacional (WPP e UNDY não incluem mortalidade neonatal).

Estimativas de acesso baseadas em taxas de mortalidade infantil (IMR – sigla em inglês) foram desenvolvidas em duas etapas. Em primeiro lugar, grupos de mortalidade infantil correspondentes a grupos de mortalidade neonatal do CHERG foram obtidos relacionando as taxas de mortalidade neonatal e infantil em 2005 (Fig. 3). A Tabela 6 mostra as "variações correspondentes de mortalidade infantil". Uma vez que o desenvolvimento dos serviços é exponencial em vez de descontínuo, uma curva contínua foi ajustada à curva escalonada, utilizando uma função de acordo com a função de distribuição cumulativa Beta para chegar a uma estimativa mais refinada de acesso. A proporção contínua com o acesso aos serviços (p) é prevista a partir da taxa de mortalidade infantil usando a fórmula $(1 - \text{BETADIST}(\text{LN}(\text{IMR}-10), 2.5, 5.5, 0, \text{LN}(1000)))$.

Tabela 6. Grupos de mortalidade neonatal usados pelo CHERG

Nº do grupo	Nível de mortalidade	Serviços estimados para distúrbios congênitos	Variações de mortalidade neonatal do CHERG	% estimada com acesso a cuidado	Variação correspondente de mortalidade infantil	% estimada com acesso a cuidado
1	Muito baixo	Diagnóstico e cuidado ideal	≤ 5	Próximo a 100%	0-9	Próximo a 100%
2	Baixo	Envolvimento de diagnóstico e cuidado	6 – 15	$99 - (\text{IMR}-6) \times 5.67$	10-24	$99 - (\text{IMR}-6) \times 5.67$
3	Moderado	Diagnóstico e cuidado para alguns	16 – 30	15%	25-54	15%
4	Alto	Diagnóstico e cuidado para uma pequena minoria	31 – 45	5%	55-99	5%
5	Muito alto	Nenhum diagnóstico ou cuidado	> 45	Nenhuma	100 mais	Nenhuma

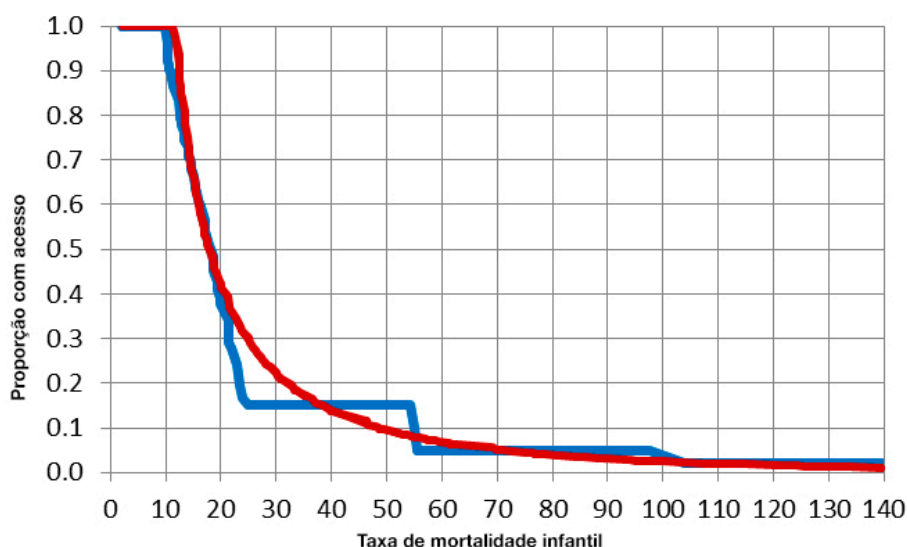


Figura 3. Comparação das estimativas baseadas em IMR de acesso a serviços especializados em 2005 para 196 países. A curva escalonada (azul) mostra o acesso calculado usando grupos de IMR baseados no CHERG. A curva contínua mostra o resultado da aplicação da equação do Dr. Gibbons para os dados de mortalidade infantil.

Descrever a mortalidade

O número de mortes devido a um distúrbio pode ser diferente do número de mortes de pessoas com o distúrbio. Na alocação da mortalidade para um distúrbio em particular, as mortes gerais (que teriam ocorrido se as crianças afetadas tivessem nascido sem o distúrbio) foram subtraídas do total de mortes de pessoas com o distúrbio. Isto significa que as estimativas são para o *excesso de mortes devido a cada distúrbio*.

Limitações do modelo

A escassez de dados é a principal limitação para a construção de estimativas confiáveis sobre a incidência das doenças. Embora esta limitação justifique o desenvolvimento do modelo matemático, isso deve ser mantido em mente quando os dados forem interpretados.

Os dados, quando disponíveis, são tão bons quanto os estudos ou registros que os geram. Por exemplo, a apuração é o problema crítico para os registros. O maior risco é subapuração, embora também possa haver superapuração, por exemplo, devido à tendência da referência. Existem diferenças consideráveis entre os registros quanto ao limite máximo de idade para inscrição: aqueles com um limite superior a uma semana (alta hospitalar), inevitavelmente, perdem muitos casos menos óbvios, e aqueles com um limite máximo de um ano não podem incluir casos mais tardios. Os valores médios de prevalência de registros guarda-chuva têm sido muitas vezes tomados para representar prevalências de referência globais. Em geral, estas prevalências médias devem ser vistas como prevalências mínimas.

A ausência de dados para muitos lugares significa que é necessária a extrapolação. Assim, quando não há dados ou apenas dados limitados estão disponíveis para um país, as estimativas são realizadas utilizando-se os dados disponíveis.

Quando múltiplas fontes de dados estão disponíveis, um julgamento precisa ser feito a respeito de qual peso deve ser dado às diferentes fontes, o que pode aumentar a incerteza. No entanto, quando for o caso, o modelo erra no lado de subestimação da carga de doença; assim, em geral, estimativas mínimas consistentes com os dados são usadas durante todo o exercício. Uma exceção inclui a hipótese de qualquer interrupção da gravidez em lugares onde isso é ilegal, o que tende a superestimar a prevalência em nascimentos. Isso pode resultar em uma superestimação da mortalidade, o que resulta em uma subestimação da sobrevivência e, conseqüentemente, do número de sobreviventes com uma deficiência. Além disso, os efeitos do ácido fólico na prevenção de distúrbios congênitos pode ter sido subestimado, levando a uma superestimação da prevalência em nascimentos. Isso pode ter ocorrido devido a uma combinação de fatores, incluindo: possível superestimação da cobertura da fortificação com ácido fólico em alguns lugares; a não consideração dos efeitos da suplementação de pílula.

REFERÊNCIAS

- Al-Gazali LI, Dawodu AH, Sabarinathan K, Varghese M. 1995. The profile of major congenital abnormalities in the United Arab Emirates (UAE) population. *Journal of Medical Genetics* 32: 7-13.
- Alwan AA, Modell B. *Community Control of Genetic and Congenital Disorders*. EMRO Technical Publications Series 24. World Health Organisation Regional Office for the Eastern Mediterranean. 1997. (218 pp) ISBN 92-9021-220-9. ISSN 1020-0428.
- Baird PA, Anderson TW, Newcombe HB, Lowry RB. 1988. Genetic disorders in children and young adults: a population study. *American Journal of Human Genetics* 42: 677-693.
- Bittles AH. 1990. *Consanguineous marriage: current global incidence and its relevance to demographic research*. Population studies center, University of Michigan. Research report no 90-186.
- Botto LD et al. 2006. Trends in selected malformations in relation to folic acid recommendations and fortification. An international assessment. *Birth defects research (Part A)* 76: 693-705.
- Bunday S, Alam H. 1993. A five-year prospective study of the health of children in different ethnic groups, with particular reference to the effect of inbreeding. *European Journal of Human Genetics* 1: 206-219.
- Christianson A, Howson C, Modell B. *March of Dimes Global Report on Birth Defects. The hidden toll of dying and disabled children*. March of Dimes Birth Defects Foundation, White Plains, New York. 2006. http://www.marchofdimes.com/professionals/871_18587.asp
- Czeizel A, Sankaranarayanan K. 1984. The load of genetic and partly genetic disorders in man. 1. Congenital anomalies: estimates of detriment in terms of years of life lost and years of impaired life. *Mutation Research* 128: 73 - 103.
- Czeizel A. 1992. Prevention of first occurrence of neural tube defects. Results of the Hungarian randomised controlled trial of periconceptional vitamin supplementation. *New England Journal of Medicine* 327: 1832-5
- Czeizel AE, Toth M, Rockenbauer M. 1996. Population-based case control study of folic acid supplementation during pregnancy. *Teratology* 53: 345-51.
- Czeizel AE. 1993. Prevention of congenital abnormalities by periconceptional multivitamin supplementation. *British Medical Journal* 306: 1645-8.
- Dejian Lai. 2005. Sex ratio at birth and infant mortality rate in China: an empirical study. *Social Indicators Research* 70: 313-326.
- Delport SD, Christianson AL, van den Berg HJS, Wolmarans L, Gericke GS. 1995. Congenital anomalies in black South African liveborn neonates at an urban academic hospital. *South African Medical Journal* 85: 11-15.
- Elwood M, Little J, Elwood JH (eds). *Epidemiology and control of neural tube defects*. Oxford Medical Publications. 1992.
- EUROCAT Special Report 2004. A Review of Environmental Risk Factors
EUROCAT www.eurocat-network.eu
- Flour fortification initiative. http://www.ffinetwork.org/country_profiles/index.php
- Honein MA, Kirby RS, Meyer RE, Xing J, Skerrette NI, Yuskiv N, Marengo L, Petrini JR, Davidoff MJ, Mai CT, Druschel CM, Viner-Brown S, Sever LE; National Birth Defects Prevention Network. The association between major birth defects and preterm birth. *Matern Child Health J*. 2009 Mar;13(2):164-75.
- International Clearing House for Birth Defect Surveillance and Research (ICBDSR)
www.icbdsr.org
- Laurence KM, Tew BJ. 1971. Natural history of spina bifida cystica and cranium bifidum cysticum. Major central nervous system malformations in South Wales, part IV. *Archives of disease in Childhood* 46: 127-138.

- Li DK, Daling JR, Mueller BA, Hickok DE, Fantel AG, Weiss NS. Periconceptional multivitamin use in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. *Epidemiology* 1995 May;6(3):212-8.
- Lie R, Wilcox AJ, Skjaerven R, 2001. Survival and reproduction among males with birth defects, and risk of recurrence in their children. *Journal of the American Medical Association* 285: 755-760.
- Lisi A, Botto LD et al. 2005. Sex and congenital malformations: an international perspective. *American Journal of Medical Genetics* 134A:49-57.
- Lopez AD, Mathers CD, Ezzatti M, Jamison DT, Murray CJL (eds). *Global Burden of Disease and Risk Factors*. A copublication of Oxford University Press and the World Bank. 2006.
- Luzzato L, Mehta A. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. (Eds). *The metabolic basis of inherited disease*. 7th edition. McGraw Hill Inc, New York. 1995.
- MacMahon B, McKeown T, Record RG. 1952. The incidence and life expectation of children with congenital heart disease. *Brit J Soc Med* 6: 121-9.
- MacMahon B. 2006. The continuing enigma of pyloric stenosis in infancy. *Epidemiology* 17: 195-201.
- Modell B, Darlison M. 2008. Global epidemiology of haemoglobin disorders, and derived service indicators. *Bulletin of the WHO* 86. 480-7
- Modell B, Kuliev AM, Wagner M. *Community Genetics Services in Europe*. WHO Regional Publications, European Series No 38. WHO Regional Office for Europe, 8 Scherfigsvej, DK-2100, Copenhagen, Denmark. 1992. ISBN 92 890 1301 X. ISSN 0378-2255.
- Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. *Blood transfusion in clinical medicine*. 9th edition. Blackwell Scientific publications, Oxford. 1993
- Mossey PA and Little J (2002). Chapter 12: *"Epidemiology of oral clefts: an international perspective"*. In Wyszynski DF (Ed) *Cleft lip and palate. From origin to treatment*. pp127-158. Oxford University Press (August 2002) ISBN: 0-19-513906-2
- Mourant AE. *The distribution of the human blood groups*. Oxford. Blackwell Scientific Publications. 1954
- Murdock GP. *Ethnographic atlas*. University of Pittsburgh Press. 1967
- Myriantopoulos NC, Chung CS. 1974. Congenital malformations in singletons: epidemiological survey. *Birth Defects Original Articles Series Vol 10*. 1-58. The National Foundation March of Dimes.
- Neel JV. 1958. A study of major congenital defects in Japanese infants. *American Journal of Human Genetics* 10: 398-445.
- Pedersen RK, Carne E, Loane M, Korsholm L, Husby S, and a EUROCAT working group. 2008. Infantile hypertrophic pyloric stenosis: a comparative study of incidence and other epidemiological characteristics in seven European regions. *The journal of Maternal-fetal and neonatal medicine*. 21:599-604
- Rittler M, Lopez-Camelo J, Castilla EE. 2004. Sex ratio and associated risk factors for 50 congenital anomaly types: Clues for causal heterogeneity. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 70:13-19
- Shaw GM, Carmichael SL, Kaidarova Z, Harris JA. 2003. Differential risks to males and females for congenital malformations among 2.5 million California births, 1989-1997. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 67:953-958
- Skjaerven R, Wilcox AJ, Lie R, 1999. A population-based study of survival and childbearing among female subjects with birth defects, and the risk of recurrence in their children. *New England Journal of Medicine* 340: 1057-1062
- Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP. Associated malformations among infants with neural tube defects. *Am J Med Genet A*. 2011 Feb 18. doi: 10.1002/ajmg.a.33886. [Epub ahead of print]

- Stringer MD, Oldham KT, Mouriquand, PD (eds). Pediatric surgery and urology: long-term outcomes. Cambridge University Press. 2006.
- Tennant PWG, Pearce MS, Bythell M, Rankin J. 2010. 20-year survival of children born with congenital anomalies: a population-based study. *The Lancet*. Published online January 20, 2010.
- United Nations Demographic Yearbook 1997. Historical Supplement
<http://unstats.un.org/unsd/demographic/products/dyb/dybhists.htm>
- United Nations Demographic Yearbook Series. The United Nations.
<http://unstats.un.org/unsd/demographic/products/dyb/dyb2.htm>
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. 1977. Sources and biological effects of ionising radiation. 1977 report to the General Assembly, with Annexes. United Nations Publications. Sales number E.77.IX.I. New York
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. 1982. Sources and biological effects. 1982 report to the General Assembly, with Annexes. United Nations Publications. Sales number E.82.IX.06300P. New York
- Venter PA, Christianson AL, Hutamo CM, Makhura MP, Gericke GS. 1995. Congenital anomalies in rural black South African neonates – a silent epidemic? *South African Medical Journal* 83: 15-20.
- WHO 1983. Community control of hereditary anaemias: Memorandum from a WHO meeting. 1983. *Bulletin of the World Health Organisation* 61: 63-80.
- WHO 1985a. Community approaches to the control of hereditary diseases. Report of a WHO Advisory Group on Hereditary Diseases. Geneva 3-5 October 1985. Unpublished WHO document HMG/AG/85.10. <http://www.who.int/genomics/publications/en/index.html>
- WHO 1985b. Update of the Progress of Haemoglobinopathies Control. Report of the Third and Fourth Annual Meetings of the WHO Working Group for the Community Control of Hereditary Anaemias. Unpublished Report of the WHO: HMG/WG/85.8. May be obtained free of charge from: The Hereditary Diseases Programme, WHO, Geneva, Switzerland.
- WHO 1985c. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. Report of a WHO Working Group. Unpublished WHO Document HDP/WP/G6PD/85.9. May be obtained free of charge from: The Hereditary Diseases Programme, WHO, Geneva, Switzerland.
- WHO 2000. Primary health care approaches for the control of congenital disorders and disability. Report of a WHO meeting Cairo, 6-8 December 1999. WHO/HGN/WG/00.1
- WHO 2003. World Atlas of Birth Defects. 2nd edition. International Centre for Birth Defects (ICBD) of the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems, in collaboration with European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT), in cooperation with Human Genetics Programme, World Health Organisation. WHO Geneva, 2003.
- Williams LJ, Rasmussen SA, Flores A, Kirby RS, Edmonds LD. 2005. Decline in the prevalence of spina bifida and anencephaly by race/ethnicity: 1995-2002. *Pediatrics* 2005. 116. 580-586
- World Population Prospects. <http://esa.un.org/unpp>

Glossário

Esta seção contém alguns termos que são comumente usados dentro de vários documentos do kit de Ferramentas; no entanto, não é uma lista completa.

Etiologia	Qualquer estudo da causa da doença ou a atribuição de causa da doença
Alelo	Formas variantes do mesmo gene.
Auditoria	Uma avaliação de uma pessoa, organização, sistema, processo, empresa, projeto ou produto
Autoimune/autoimunidade	Resposta imune contra as células do próprio organismo, devido a uma falha no reconhecimento de substâncias normalmente presentes no corpo.
Autossomo/autossômico	Refere-se aos cromossomos que não estão ligados à determinação do sexo. Os seres humanos têm 22 pares de autossomos, mais dois cromossomos sexuais (X e Y).
Defeito de nascença	Na forma como o usamos, "defeito de nascença", o termo é sinônimo dos termos 'anomalia congênita' ou "distúrbio congênito". Ver 'distúrbio congênito'.
Prevalência em nascimentos	O número de pessoas com a doença no momento do nascimento.
Índice de massa corporal (IMC)	O índice de massa corporal (IMC) é o peso da pessoa em quilogramas (kg) dividido pela sua altura em metros (m) ao quadrado. É usado como um determinante de obesidade.
Portador	Geralmente se refere a um indivíduo que é heterozigoto para um alelo causador da doença recessiva. Um portador de tal alelo geralmente não apresenta sintomas da doença, mas pode transmitir o alelo mutante para os seus filhos. Se ambos os pais são portadores, há uma chance em quatro (25%) de que cada criança será homozigota para esse alelo e, portanto, será afetada pela doença.
Triagem em cascata/teste	Oferecer o teste para portador para os parentes de uma pessoa que tem, ou carrega, uma doença hereditária. Isso geralmente é feito em colaboração com o paciente presente ou (no caso de uma criança) com seus pais. O primeiro passo é ter um histórico genético da família, a fim de identificar os parentes que podem ser portadores. Estes podem então ser contatados, informados sobre o risco e a eles podem ser oferecidos testes.

Taxa de apuração por causa específica	A proporção de óbitos registrados atribuída à causa específica em relação ao número total de mortes devido à causa específica.
Anomalia congênita	Na forma como o usamos, "anomalia congênita", o termo é sinônimo dos termos "defeito de nascença" ou "distúrbio congênito". Ver 'distúrbio congênito'.
Distúrbio congênito	Definimos o termo "distúrbio congênito" como qualquer anormalidade que afete a estrutura ou a função corporal, estando presente desde o nascimento, sendo ou não manifestada no início da vida.
Custo-benefício	Medição em que uma atividade é pensada ser tão valiosa quanto é cara. A análise de custo-benefício é uma forma de avaliação econômica.
Alelo dominante/herança	A herança de uma mutação de um dos pais apenas (ou surgida mais uma vez durante a formação do óvulo ou esperma) pode ser suficiente para que a pessoa seja afetada.
Ectópica	Uma gravidez ectópica é uma localizada fora do revestimento interno do útero.
Efetividade	Uma medida do grau em que uma intervenção ou serviço cumpre seus objetivos.
Eficácia	O grau em que uma intervenção específica produz um resultado benéfico sob condições ideais. Idealmente isto é baseado em um estudo controlado randomizado.
Eficiência	Um óvulo fertilizado desenvolver até o estágio que os principais sistemas de órgãos que tenham sido estabelecidas, ou seja, a 8 semanas desde a concepção (= 10 semanas a partir da última menstruação).
Embrião	O desenvolvimento do óvulo fertilizado até a fase em que os principais sistemas de órgãos tenham sido estabelecidos.
Endêmico	Presença constante dentro de uma determinada área geográfica ou grupo populacional.
Epidêmico	Ocorrência muito além de expectativa normal de casos de eventos relacionados à saúde em uma região comum.
Etiologia	ver Etiologia
Eugenia	A procriação seletiva para melhorar a constituição genética.
Falso-negativo	Resultado negativo em uma pessoa que possui o atributo para o qual o teste é realizado.

Falso-positivo	Resultado positivo em uma pessoa que não possui o atributo para o qual o teste é realizado.
Feto	Um nascituro humano acima de 8 semanas após a concepção
Gene	A parte da molécula de DNA de um cromossomo que codifica (dirige a síntese de) uma proteína.
Gestação	Período de tempo desde a concepção até o nascimento.
Hemólise	Rompimento dos glóbulos vermelhos.
Hemoglobina	A hemoglobina é uma proteína de transporte de ferro localizado em células vermelhas do sangue.
Avaliação das necessidades de saúde (HNA – sigla em inglês)	A avaliação das necessidades de saúde (HNA) é um método sistemático que visa identificar as necessidades de saúde não atendidas em uma população e fazer alterações em resposta, de modo a atender essas necessidades. As necessidades de cuidados de saúde se relacionam com a capacidade de beneficiar de (cuidados de saúde) intervenções ou serviços. As necessidades de saúde também incluem a capacidade de se beneficiar de alterações na frequência e distribuição de fatores de risco e de fatores sociais e ambientais que influenciam a saúde, como, por exemplo: status socioeconômico, educação, alimentação, emprego e comportamento. Necessidade relaciona-se com a ocorrência e gravidade do problema em questão, a eficácia e o custo-benefício das intervenções que abordam o problema, bem como a disponibilidade e o acesso a serviços e intervenções por aqueles que deles necessitam. Identificar (e tratar) as desigualdades em determinantes da saúde e serviços são componentes importantes da HNA.
Heterozigosidade/heterozigoto	Um indivíduo portador de dois alelos diferentes de um gene particular. Um indivíduo portador de dois alelos mutantes diferentes do mesmo gene é chamado de um heterozigoto composto.
Homozigosidade/homozigoto	Um indivíduo que possui duas cópias idênticas de um gene particular.
Terapia quelante de ferro	Tratamento para a remoção de ferro do corpo. É geralmente para pessoas que possuem transfusões de sangue regulares, como aquelas com doença falciforme. O ferro produzido como resultado do rompimento dos glóbulos vermelhos transfundidos não pode ser excretado e deve ser removido antes que seus níveis se tornem prejudiciais.
Mutagênico	Algo capaz de provocar uma alteração do gene, por exemplo, radiação.

Neonatal	Termo relativo a uma criança recém-nascida, especialmente utilizado na primeira semana de vida até quatro semanas ou um mês de idade. Muitas vezes usado como sinônimo de recém-nascido.
Prevalência na população	O número de pessoas com uma doença em uma dada população
Ano de Vida Ajustado à Incapacidade (AVAI)	Um Ano de Vida Ajustado à Incapacidade ou seu valor. Um ano em perfeita saúde é considerado igual a 1,0 AVAI. O valor de um ano de problemas de saúde seria descontado. Por exemplo, um ano acamado pode ter um valor igual a 0,5 AVAI.
Alelo recessivo/herança	A mutação tem de ser herdada de ambos os pais para que uma pessoa seja afetada. Esses pais são muitas vezes portadores não afetados porque eles só têm uma única cópia do gene mutante.
Fatores de risco	Uma série de fatores, desde o nível individual até fatores sociais mais amplos, que afetam a ocorrência (prevalência, incidência) e a gravidade de distúrbios congênitos.
Natimorto	Parto de um feto que morreu antes de nascer.
Sequela	Qualquer anormalidade seguinte a ou resultante de uma doença, lesão ou tratamento.
Taxa de Fecundidade Total (TFT)	TFT é um indicador sintético do nível de gestações em uma população em um determinado ponto no tempo. É o número de filhos que uma mulher hipotética teria se ela experimentasse as taxas de fecundidade específicas por idade na população naquele momento.