

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR

**CARACTERIZAÇÃO DAS ANOMALIAS CONGÊNITAS NO
URUGUAI DO SÉCULO XXI:
AVALIAÇÃO DAS NECESSIDADES DE SAÚDE**

Mariela Larrandaburu Prieto

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da UFRGS como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências (Genética e Biologia Molecular)

Orientadora
Lavínia Schüler Faccini
Co- Orientadora
María Teresa Vieira Sanseverino

Porto Alegre-RS
Junho, 2018

“Cinco minutos bastan para soñar toda
una vida, así de relativo es el tiempo”

MARIO BENEDETTI

INSTITUIÇÕES E FONTES FINANCIADORAS

O trabalho foi desenvolvido na Universidade Federal de Rio Grande do Sul (UFRGS), no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e no Ministerio de Saúde Pública do Uruguai.

Fundação CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior): Bolsa de Doutorado.

DEDICATÓRIA

A Micaela, minha filha e sol da minha vida.

A Raúl, meu marido, amor e companheiro de todos os tempos, por me permitir sonhar alto, e dar suporte absoluto para conseguir tão desejado anelo profissional. Nós três juntos somos mais.

AGRADECIMENTOS

A Micaela, que em 2014 era uma criancinha e agora está se tornando uma mocinha adorável ao Raúl, pelo sustento, pela força, pela entrega e por serem protagonistas deste trabalho. Estes quatro anos atravessando fronteiras freqüentemente, permanecerá em nossos corações por sempre.

A minha família da terceira idade, mãe (Chelita), madrinha (Mani), sogros (Heber e Gloria), não tenho palavras para descrever a importância deles na realização de todas as etapas desta tese. MUITÍSSIMO obrigada pela força, pelo carinho, por tudo. A meu irmão da alma, pelo apoio incondicional de sempre.

A Lavinia Schuler-Faccini minha maravilhosa e brilhante orientadora, a quem admiro, por ter-me permitido novamente, ser parte, de sua turma de alunos. Eterna gratidão pelo seu apoio e valiosa ajuda tanto na minha formação quanto no projeto.

A minha queridíssima encantadora e considerada co-orientadora Maria Teresa Sanseverino, a quem também admiro. Pelos ensinamentos muito pertinentes da ciência e da vida, assim como sua assistência contínua no desenvolvimento do trabalho.

A Fernanda Vianna, Nanda, pelo carinho, suporte e colaboração permanente no desenvolvimento da pesquisa.

A Luis Nacul, amigo fraterno, pela valiosa ajuda, opinião crítica e alento permanente.

A Elmo Cardoso, pelo carinho, apoio, eficiência insuperável e grande disponibilidade para me ajudar.

Aos professores do PPGBM pelos significativos ensinamentos.

Os bolsistas do SIAT e colegas do PPGBM.

A meus colegas e amigos de sempre do Serviço de Genética Médica do HCPA: Roberto Giugliani, Julio César Leite, Carolina Fischinger, Ida Schwartz, Cristina Netto, Maria Luiza Saraiva, Laura Jardim, Mariluce Riegel, Carmen Vargas, Maira Burin, Moacir Wajner, Patricia Ashton-Prolla, Rejane Gus, Sandra Leistner, Temis Felix, Ursula Matte, Zeniara Silveira, pelo apoio e palavras de alento.

As novos amigos Lucas Fraga e André Anjos pela disposição para colaborar comigo.

Ao Brasil, a UFRGS ao PPGBM a quem devo-le minha formação acadêmica e profissional na genética, por ter-me acolhido novamente depois de duas décadas.

A Instituição que financiou minha bolsa de doutorado: CAPES.

Ao Ministério de Saúde Pública do Uruguai, pelo apoio, ao Ministro de Saúde Dr. Jorge Basso e a Ex. Ministra de Saúde Dra. Susana Muniz, por acreditar que este trabalho poderia ser de utilidade na saúde pública do meu país.

A Karina Griot pelo sustento, pelo carinho, pela disponibilidade e por se deixar evangelizar respeito às anomalias congênitas.

Aos colegas do Ministerio de Saúde Pública, especialmente a Carina Viejo e Miguel Alegretti pelo suporte técnico nas estatísticas vitais e na elaboração dos mapas do Uruguai.

À Associação Espanhola Primeira de Socorros Mutuos na pessoa do Gerente Geral Julio Dr. Martínez, pelo fundamental sustento institucional, para desenvolver esta tese.

À Casa de Galicia nas pessoas da Dra. María José Cancela (Diretora Técnica) e do Dr. José Vázquez (Assistente da Jefia) pelo apoio.

A Victor Penchaszadeh minha referencia e norte em genética e saúde pública.

A meu grande Mestre Eduardo Castilla, quem nos deixou um vasto legado e desafios pela frente.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	07
LISTA DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS.....	08
RESUMO.....	09
ABSTRACT.....	12
CAPITULO I- INTRODUÇÃO	15
1.1 Termos e Conceitos.....	16
1.1.1 Defeito Congênito.....	16
1.1.2 Doenças Raras.....	16
1.1.3 Deficiência	17
1.1.4 Etiologia de defeitos congênitos, doenças raras e deficiência	17
1.2 Impacto dos Defeitos Congênitos, Doenças Raras e Deficiência.....	19
1.3 Pesquisa Neonatal.....	24
1.4 Sistemas de Vigilância de Anomalias Congênitas.....	25
1.5 Antecedentes das Políticas sobre Deficiência e Defeitos Congênitos.....	26
1.5.1 No mundo e na Região das Américas.....	26
1.5.2 No Uruguai.....	27
1.6 Aspectos Bioéticos Relacionados às Anomalias Congênitas e Deficiência.....	31
CAPITULO II. JUSTIFICATIVA	33
CAPITULO III. OBJETIVOS	35
CAPITULO IV. ARTIGO 1	37
CAPITULO V. ARTIGO 2	50
CAPITULO VI. ARTIGO 3	80
CAPITULO VII. ARTIGO 4	106
CAPITULO VIII. CONSIDERAÇÕES FINAIS	117
PONTO DE VISTA.....	122
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	124
ANEXOS.....	133

LISTA DE ABREVIATURAS

- AC:** Anomalias Congênitas
- CC:** Cardiopatia Congênita
- CIF:** Classificação Internacional da Funcionalidade, da Deficiência e da Saúde
- CID-10:** Classificação Internacional de Doenças Décima Edição
- CNHD:** Comitê Nacional de Honra sobre Deficiência
- CDPD:** Convenção Sobre os Direitos das Pessoas com Deficiência
- DTN:** Defeito do Tubo Neural
- DR:** Doenças Raras
- EOA:** Emissões Otoacústicas
- ECLAMC:** Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas
- EUROCAT:** *European Surveillance of Congenital Anomalies*
- FC:** Fibrose Cística
- HC:** Hipoacusia Congênita
- HSC:** Hiperplasia Suprarrenal Congênita
- HTC:** Hipotireoidismo Congênito
- ICBDSR:** *International Clearinghouse for Birth Defect Surveillance and Research*
- MCADD:** Deficiência de Acetil-Coa Desidrogenase de Cadeia Média
- MI:** Mortalidade Infantil
- MIDES:** Ministério do Desenvolvimento Social
- MS:** Ministério da Saúde
- MSP:** Ministério da Saúde Pública
- OMS:** Organização Mundial de Saúde
- OPAS:** Organização Pan-Americana da Saúde.
- PKU:** Fenilcetonúria
- PRONADIS:** Programa Nacional de Pessoas com Deficiência
- RNDCER:** Registro Nacional de Defeitos Congênitos e Doenças Raras
- SNIS:** Sistema Nacional Integrado de Saúde
- ZIKVS:** Infecção pelo Vírus Zika
- SCVZ:** Síndrome Congênita pelo Vírus Zika

LISTA DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS

Figuras 1	Causas dos defeitos congênitos.....	19
Figuras 2	Intervenções específicas para diagnóstico e tratamento nas diferentes etapas durante o curso de vida das anomalias congênitas.....	30
Gráfico 1	Mortalidade infantil e anomalias congênitas no Uruguai 1986-2016.....	22
Gráfico 2	Principais causas de mortalidade infantil de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID-10) no Uruguai 2005 e 2016.....	23
Quadro 1	Auto-percepção do tipo e grau de deficiência no Uruguai.....	24
Tabela 1	Patologias de detecção obrigatória incluídas na Pesquisa Neonatal detectadas pela gota de sangue reportadas ao RND CER (2011-2012).....	31

RESUMO

Introdução: O Uruguai é um país de renda média e o menor da América do Sul, com uma população de pouco mais de 3 milhões. As características demográficas e epidemiológicas são semelhantes às dos países desenvolvidos, com alta carga associada a anomalias congênitas (AC). A mortalidade infantil (MI) diminuiu de 27,7 a 7,9 /1.000 nascidos vivos (NV) entre 1986 e 2016. Isso é explicado em grande parte pelas políticas médicas e sociais. No entanto a MI relacionada às AC, permaneceu praticamente inalterada nessas três décadas. Programas de pesquisa neonatal destinam-se a reduzir a mortalidade e possíveis deficiências associadas a distúrbios endócrinos-genéticos, geralmente não aparentes ao nascimento. Esses programas, presentes em todos os continentes, transformaram a vida de muitas famílias ao redor do mundo. O Programa Nacional de Pesquisa Neonatal no Uruguai começou há mais de vinte anos, é mandatório, universal e gratuito. Seis patologias são as de detecção obrigatória: hipotireoidismo congênito (HTC), fenilcetonúria (PKU), hiperplasia adrenal congênita (HSC), fibrose cística (FC), deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCADD) e a detecção de hipoacusia congênita (HC) que se faz através das emissões otoacústicas. O país possui também um sistema de vigilância de anomalias congênitas desde 2011.

Objetivos: Quantificar o impacto global das anomalias congênitas em pessoas nascidas no Uruguai entre 2010 e 2014, notificadas ao Registro Nacional de Defeitos Congênitos e Doenças Raras (RND CER).

Métodos: Estudo transversal descritivo de base populacional dos nascimentos no Uruguai entre 2010-2014 a partir de dados do RND CER e das Estatísticas Vitais do Ministerio de Saúde Pública. Revisão da literatura de diferentes disposições mundias, regionais e locais que apontam a preservação dos direitos das crianças e adultos com deficiência.

Resultados: Um total de 399/239.240 recém-nascidos (0,17%) foram identificados através da pesquisa neonatal com um distúrbio genético-metabólico. A taxa de prevalência ao nascimento por 10.000 nascidos vivos foi 10,00, Intervalo de Confiança (IC) 95%=9,00-12,00 para HC; 3,70 (IC95% =

3,00-4,60) para HTC; 1,2 (IC95% = 0,08-1,70) para CF; 0,59 (IC95% = 0,32-0,98) para HAC; 0,54 (IC95% = 0,29-0,93) para PKU; 0,13 (IC95% = 0,04-0,30) para o MCADD. A prevalência ao nascimento de anomalias congênitas foi de 15,6/10.000 recém-nascidos. O departamento de Artigas apresentou as taxas mais elevadas de acordo com o local de nascimento (40,7/10000) e residência materna (44,2/10.000). Já os departamentos de Flores e Salto, foram os mais baixos. Um terço das mulheres no Uruguai perdeu oportunidades de prevenção de risco para algumas anomalias congênitas devido ao atraso do início do controle pré-natal. A menor escolaridade materna em mães cujos filhos tiveram HC está provavelmente relacionada à menor atenção pré-natal, aumento da taxa de prematuridade, depressão neonatal e baixo peso ao nascimento. Determinou-se que entre 2011 e 2014, 40% dos óbitos fetais (OF) e 46% dos NV, notificados ao RND CER, corresponderam a cardiopatias congênitas (CC), Síndrome de Down (SD) e defeitos do tubo neural (DTN- anencefalia, encefalocele e espinha bífida). Este grupo representou 0,42% (813/192.090) do total de NV e 2,62% (35/1334) dos OF. A prevalência ao nascimento para estas entidades foi: para CC 38,52 (IC95%= 35-41) e 149,93 (IC95%= 0,92-122); para SD 3,6 (IC95%= 2,8-4,6) e 7,5 (IC95%= 2-27,6), para DTN 2,1 (IC95%= 1,5-2,8) e 127,4 (IC95%=0,74-194,0) em NV e OF, respectivamente.

Conclusão: Esta pesquisa determinou a prevalência no Uruguai de um grupo de patologias congênitas para as quais não se dispunha de informação nacional publicada. Também analisou como esses resultados podem afetar o planejamento dos serviços de saúde e recomenda uma sistemática de trabalho com foco epidemiológico. Demonstrou que existe evidência suficiente em relação a normativas nacionais e internacionais que podem ser usadas como apoio para o desenvolvimento de políticas públicas relacionadas à deficiência e às anomalias congênitas. Ratificou como a adversidade, pode ser uma oportunidade única para o melhoramento dos sistemas de vigilância, ilustrado com a epidemia de microcefalia pelo ZIKV no Brasil. Finalmente visou a melhora dos cuidados de saúde no Uruguai concentrando-se, em algumas anomalias congênitas para as quais medidas de prevenção estão disponíveis. Salientou-se que envolver a cidadania nestas ações é indispensável para atingir os objetivos desejados

Palavras Chave: anomalias congênitas, doenças raras, deficiência, políticas públicas, vigilância epidemiológica, pesquisa neonatal, avaliação das necessidades de saúde, Uruguai.

ABSTRACT

Introduction: Uruguay is a middle-income country and the smallest in South America. Its population is under 3.3 million. The demographic and epidemiological characteristics are similar to those of developed countries, with a high burden associated with congenital anomalies (CA). The infant mortality rate (IMR) decreased from 27.7/1,000 live births in 1986, to 7.9/1,000, in 2016. This reduction can be largely explained by medical and social policies. However, the IMR related to congenital anomalies remained virtually unchanged in the last 3 decades. Neonatal screening programmes (NBS) are intended to reduce mortality and possible disabilities associated with genetic endocrine disorders that typically are not otherwise apparent at birth. These NBS programmes are present in all continents and have transformed the lives of many families around the world. The National Neonatal Screening Programme in Uruguay was implemented over two decades ago, and is mandatory, universal and free. The screening of six diseases is mandatory: congenital hypothyroidism (CHT), cystic fibrosis (CF), congenital adrenal hyperplasia (CAH), phenylketonuria (PKU), and medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency (MCADD); the detection of congenital hearing loss (CHL) is done by otoacoustic emissions. The country has had a surveillance system for congenital anomalies since 2011.

Objectives: To quantify the global impact of congenital anomalies in people born in Uruguay between 2010 and 2014, which were notified to the National Registry of congenital defects and rare diseases (RND CER).

Methods: Population-based descriptive cross-sectional study of births in Uruguay between 2010 and 2014, based on data from RND CER and vital statistics from the Ministry of Public Health. Review of the literature including global, regional and local information on the preservation of the rights of children and adults with disability.

Results: A total of 399/239,240 newborns (0.17%) were diagnosed with a disorder confirmed by abnormal NBS test results (blood spot and otoacoustic emissions). The prevalence rate per 10,000 live births was 10.00 (95% Confidence Interval (CI) = 9.00-12.00) for CHL; 3.70 (95% CI=3.00-4.60) for

CH; 1.2 (95% CI=0.08-1.70) for CF; 0.59 (95% CI=0.32-0.98) for CAH; 0.54 (95% CI=0.29-0.93) for PKU; 0.13 (95% CI=0.04-0.30) for MCADD. The overall national prevalence rate was 15.6/10,000 newborns. The Artigas Department presented the highest rates according to place of birth (40.7/10,000) and area of maternal residency (44.2/10,000). On the other hand, the departments of Flores and Salto had the lowest rates. In Uruguay, one third of the women missed risk prevention opportunities for some congenital anomalies due to delayed start of prenatal care. Lower maternal education in the group of mothers whose children had CH is probably related to less prenatal care, increased prematurity rate, fetal distress and low birth weight. It was determined that between 2011 and 2014, 40% of fetal deaths (FD) and 46% of newborn (NB) reported to RND CER corresponded to congenital heart disease (CHD), Down Syndrome (DS) and neural tube defects (NTD-anencephaly, encephalocele and spina bifida). This group represented 0.42% (813 / 192.090) of total NB and 2.62% (35/1334) of FD. The prevalence rate for these entities was: for CHD 38.52 (95% CI = 35-41) and 149.93 (95% CI = 0.92-122); for DS 3.6 (95% CI = 2.8-4.6) and 7.5 (95% CI = 2-27.6), for NTD 2.1 (95% CI = 1.5-2, 8) and 127.4 (95% CI = 0.74-194.0) in NB and FD, respectively.

Conclusions: This study determined the prevalence of a group of congenital disorders in Uruguay for which no national information had been published. As these results may impact the planning of health services, they suggest the need for an epidemiological approach. Sufficient evidence was demonstrated for national and international norms which can be used in support of the development of public policies related to disability and congenital anomalies. Adversity was shown to offer an opportunity for improvement in surveillance systems, as exemplified by the epidemics of ZIKV related microcephaly. Finally, this research aimed to help to improve health care in Uruguay by focusing in some congenital anomalies for which prevention measures are available. The study has also shown the need for population engagement citizenship with health actions in order for objectives to be achieved.

Keywords: congenital anomalies, rare diseases, deficiency, public policies, epidemiological surveillance, newborn screening, Health Needs Assessment, Uruguay.

CAPITULO I- INTRODUÇÃO

1.1 Termos e Conceitos

1.1.1 Defeito Congênito:

Os chamados defeitos ou anomalias congênitas (AC) são definidos como alterações funcionais e estruturais do embrião ou feto derivados de fatores presentes antes do nascimento. É uma definição ampla onde estão implícitos defeitos genéticos (gênicos ou cromossômicos), ambientais (agentes físicos, químicos, biológicos) ou desconhecidos, mesmo que tal alteração não seja aparente no recém-nascido e só se manifeste mais tardiamente. Esta definição muito abrangente, inclui defeitos dismórficos independentemente da sua origem e condição (malformações, disrupções, deformações, displasias, síndromes, associações e sequências), bem como deficiência mental, auditiva e visual (Organização Pan-Americana da Saúde- OPAS, 1984).

1.1.2 Doenças Raras

Não existe uma definição universal de doenças raras (DR), a qual se focaliza no número de pessoas afetadas. A revisão realizada por Richter e col (2015) mostrou uma prevalência média entre 40 e 50 casos por cada 100,000 afetados, em mais de 1000 organizações analisadas. A prevalência de cada doença varia consideravelmente, sendo que algumas doenças podem ser raras em uma população e comuns em outras. A maioria dos pacientes tem afetadas suas capacidades físicas, mentais, sensoriais e comportamentais. É interessante notar que muitas deficiências podem coexistir na mesma pessoa aumentando a sua limitação. Em relação à gravidade, as doenças raras também podem diferir substancialmente, mas em termos gerais, a expectativa ou esperança de vida ao nascer é significativamente reduzida na maioria deles. Assim como algumas DR são compatíveis com a vida normal, se diagnosticadas e tratadas em tempo adequado, outras podem causar morte fetal, colocando em risco a vida ou levar a uma doença degenerativa progressiva que potencialmente possa levar a deficiência.

1.1.3 Deficiência

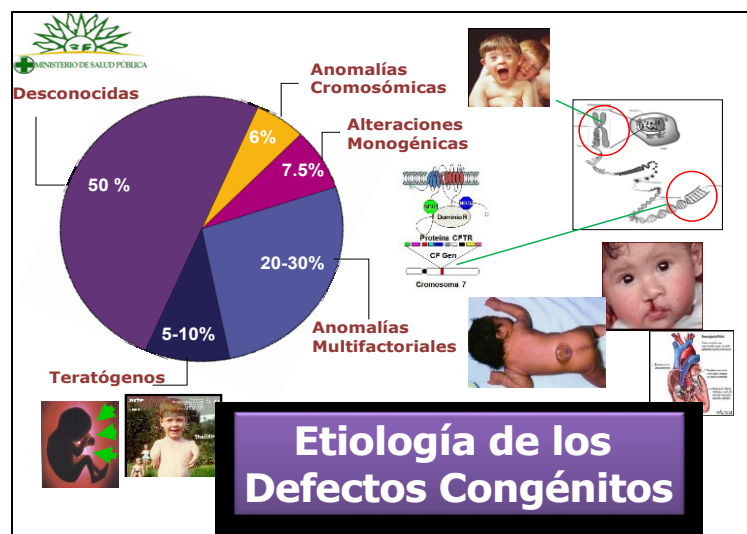
A Organização Mundial de Saúde define a deficiência como "restrição ou falta de habilidade para realizar uma atividade de forma ou dentro da faixa considerada normal para um ser humano" (OMS, 2001). A Classificação Internacional de Deficiências, Incapacidades e Desvantagens (CIDDDM), foi revisada em 2001 e substituída pelo que é conhecido como Classificação Internacional da Funcionalidade, da Deficiência e da Saúde (CIF) (OMS, 2001), atualmente em vigor. A CIF conceitua a deficiência como resultante da interação do funcionamento de uma pessoa com o meio ambiente. A partir dessa nova perspectiva, a deficiência pode ocorrer em três níveis: a deficiência funcional ou estrutural do corpo humano; limitação de atividade, a incapacidade de ler ou se movimentar; restrições à participação na sociedade, tais como a exclusão da escola ou do trabalho. É uma linguagem unificada para classificar essas alterações indica os aspectos negativos da interação entre um indivíduo (com uma condição de saúde particular) e os fatores contextuais (fatores ambientais e pessoais). No Uruguai de acordo a Lei 18.651 considera-se deficiente "qualquer pessoa que tenha uma deficiência funcional, permanente ou prolongada (física, motora, sensorial ou visceral) ou mental (intelectual e / ou mental) em relação sua idade e ambiente social que envolva desvantagens consideráveis para sua integração familiar, social, educacional ou de emprego" (Uruguai, 2010).

1.1.5 Etiologia de Defeitos Congênitos, Doenças Raras e Deficiência

As causas de defeitos congênitos foram delineadas no século XX (Brent, 2001). A Figura 1 ilustra a etiologia de defeitos congênitos clinicamente significativos nos recém-nascidos. Pode-se observar que mais de metade dos casos são de origem desconhecida, o que reflete a limitada informação disponível sobre a etiologia das malformações congênitas. A etiologia multifatorial é a causa explicável mais freqüente, e contribui com 20% a 30% dos defeitos congênitos morfológicos. Por outro lado, os fatores exclusivamente

genéticos, tais como anormalidades cromossômicas e mutações em genes mendelianos (dominantes, recessivos, ou ligados ao cromossoma X) podem explicar 6% e 7,5% de casos, respectivamente. Outras causas teratogênicas como doenças e medicação materna, agentes físicos, químicos ou biológicos explicam entre 5 a 10 % das anomalias (Kalter & Warkany, 1983; Baird e col, 1988).

Figura 1: Etiología dos defeitos congênitos



Fonte: Elaboração própria, adaptada do Plano Integral de Defeitos Congênitos e Doenças Raras do MSP, Larrandaburu e col (2013).

Como referido por Howson e col (2008) alguns autores propõem classificar os defeitos congênitos em três grupos: 1) Os defeitos congênitos originados no período pré-concepcional ou concepcional, principalmente devido a fatores determinados geneticamente; 2) Os defeitos congênitos que ocorrem após a concepção, mas antes do nascimento, e, finalmente, 3) Os defeitos congênitos de causa desconhecida. Esta classificação centra-se na etiología e no tempo de expressão do defeito, sua compreensão é fundamental na hora de planejar ou reforçar ações de prevenção, já que é amplamente conhecido que entre 50-70% dos defeitos congênitos podem ser prevenidos e/ou tratados adequadamente (Castilla e col, 1996; Czeizel e col, 1993; Brent, 2001; López-

Camelo, 2010). Os defeitos congênitos também podem ser classificados de acordo: 1) sua localização (interna ou externa); 2) sua patogênese (malformação, deformação, disrupção, displasia); 3) seu impacto na saúde (maiores e menores); 4) sua apresentação (isolada ou múltipla). Segundo alguns autores (Webber e col, 2015), houve importante progresso na compreensão das bases genéticas das formas familiares e sindrômicas de algumas anomalias congênitas, entretanto a etiologia das AC não sindrômicas ainda não esta bem estabelecida. Quanto às **Doenças Raras**, estima-se que 80% deste grupo amplo de doenças (5000 a 8000) têm etiologia genética e cuja manifestação clínica pode ocorrer em qualquer fase da vida (Orpha, 2018). As **Deficiências** podem ser congênitas ou adquiridas. O primeiro grupo refere-se a pessoas que potencialmente nascem com deficiência (física, mental, intelectual, visual, auditiva ou mista) de origem durante a gravidez ou no período perinatal e pode ser evidente no nascimento ou em qualquer momento durante a vida. No segundo grupo são incluídos aqueles em que a deficiência foi causada por uma causa adquirida após o nascimento como condições médicas agudas ou crônicas, cirurgias, traumatismos, acidentes, etc. É importante ressaltar que uma pessoa com deficiência congênita também pode apresentar uma deficiência adquirida.

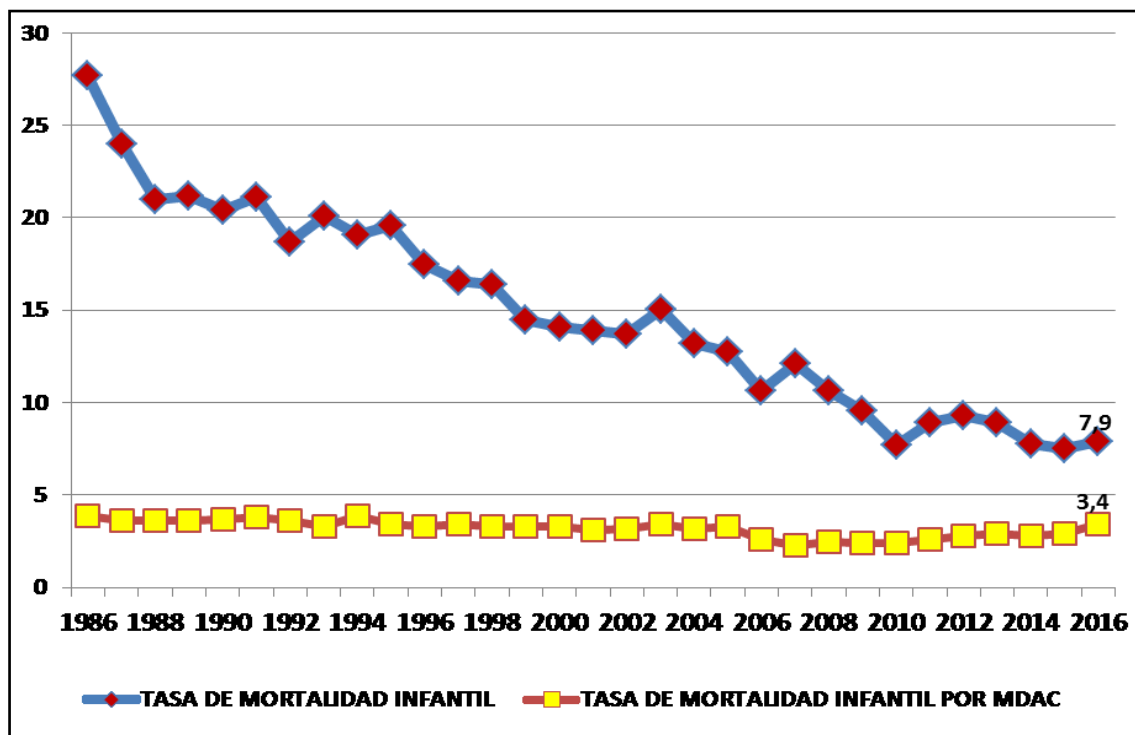
1.2. Impacto dos defeitos congênitos, doenças raras e deficiência

Os defeitos congênitos são um problema de saúde pública no mundo inteiro, afetando seriamente a saúde infantil e podendo produzir deficiência (Howson e col 2008, Darmstadt e col, 2016). Estima-se que 7,9 milhões de crianças nascem com uma doença genética ou parcialmente genética, e várias centenas de milhares nascem com uma AC devido a um insulto uterino pos-concepcional (Darmstadt e col, 2016). Destas estima-se que 303.000 morrem no período neonatal a cada ano (OMS, 2015) representando uma prioridade urgente de saúde global (Kancherla e col, 2014). Muitas doenças raras se apresentam como defeitos congênitos.

A taxa de mortalidade infantil (MI) é um indicador muito relevante para a análise do estado de saúde da população. As melhoras nas condições sócio-

econômicas, educativas, de atenção em saúde e de infra-estrutura nos países desenvolvidos começaram na primeira metade do século passado e levaram a melhorias significativas na saúde (Howson e col, 2008). Globalmente, o declínio nas taxas de MI na maioria dos países, no século XX, é uma realidade; entretanto, a MI devido a defeitos ao nascimento se manteve praticamente constante. Isso resulta em um aumento relativo da MI por anomalias congênitas nos países desenvolvidos (Howson e col, 2008). O Uruguai é um dos poucos países da América Latina que já completou tanto sua transição demográfica (estável por várias décadas), como sua transição epidemiológica: cerca de 70% das mortes ocorrem em pessoas maiores de 65 anos (Veronelli e col, 1994; Cabella, 2012). O melhoramento da qualidade de vida da população em geral, o avanço nas condições sanitárias, os planos nacionais de vacinação, levaram a uma diminuição global na mortalidade infantil. O Gráfico 1 é muito ilustrativo e demonstra como foi o seu decréscimo. Três décadas atrás a freqüência era de 27,7/1000 para chegar a 7,9/1.000 nascidos vivos em 2016, com uma redução acentuada em torno de 70%. Diferentes causas podem explicá-la: as políticas sociais, fortemente promovidas pelo Estado na última década têm um papel fundamental a este respeito. A transição epidemiológica no Uruguai é claramente evidente na distribuição das causas de morte em crianças, de modo que, na primeira metade do século XX, diarreia e infecções respiratórias foram responsáveis por entre 45% e 65% da mortalidade infantil de causa definida. Atualmente, essas doenças em conjunto não excedam 6 % das mortes em crianças menores de um ano. O gráfico mostra também outro evento muito significativo, que se refere à tendência quase estática na mortalidade por defeito congênito, que é entre 3 a 4/1000.

**Gráfico 1: Mortalidade infantil e anomalias congênitas no Uruguai
1986-2016**

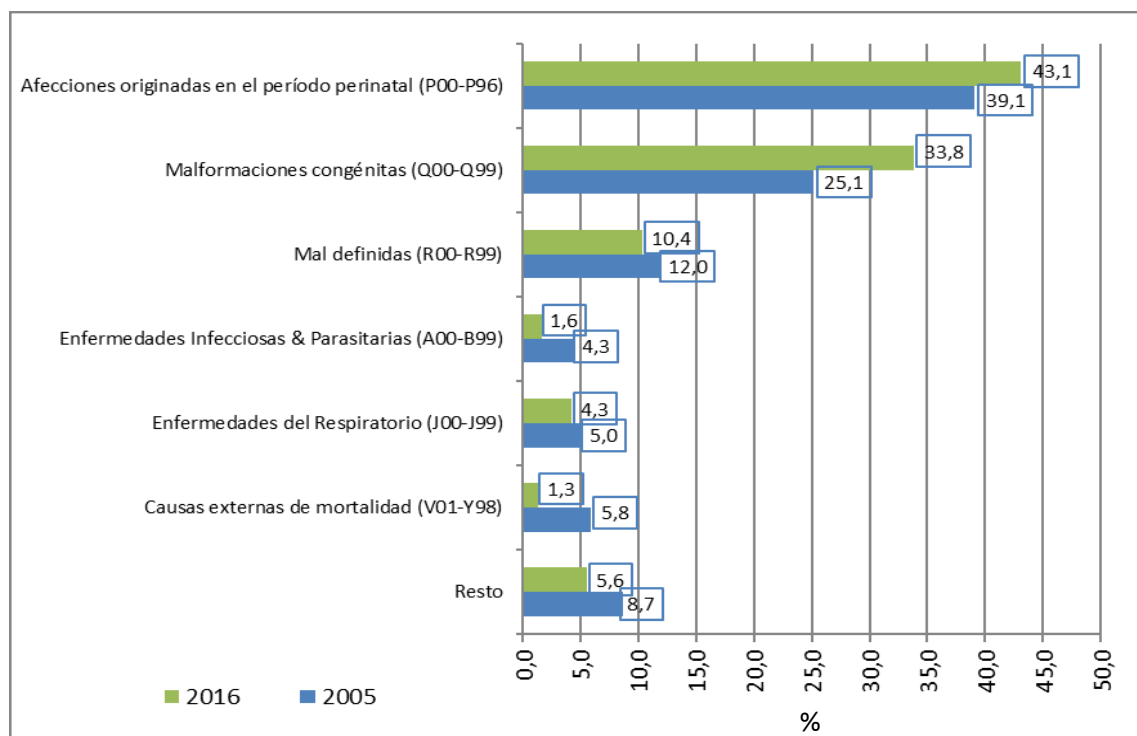


Fonte: Elaboração própria. Adaptada do Plano Integral de Defeitos Congênitos e Doenças Raras do MSP, Larrandaburu e col (2013).

Há mais de tres décadas as malformações congênitas, as deformidades e as anomalias cromossômicas (MDAC) são a principal etiologia, e representam entre 20% e 25% da mortalidade infantil, o que significa que 1 de cada 4 ou 5 crianças menores de 1 ano morrem desta causa. Em 2016, a taxa de mortalidade infantil por MDAC foi de 33,8%, o que representa um aumento relativo em comparação com os valores anteriores (Gráfico 2). É importante notar que muitos casos de prematuridade tem, pelo menos, um componente genético que não é facilmente reconhecido, e que no momento da codificação da causa de morte, fica incluída no grande grupo de doenças perinatais, de acordo com a Codificação Internacional de Doenças, Décima Edição (CID-10) (CID, 2017). No Uruguai, 9 % dos recém-nascidos são menores de 37 semanas de idade gestacional. A contribuição da prematuridade na

determinação de mortalidade infantil é evidente, afetando principalmente os recém-nascidos que morrem no período neonatal precoce. (MSP, 2017)

Gráfico 2: Principais causas de mortalidade infantil de acordo com a classificação internacional de doenças (CID-10) no Uruguai 2005 e 2016



Fonte: Adaptado de documento do Ministerio de Saúde Publica (MSP, 2017)

A incidência de malformações congênitas na população em geral tem sido estimada entre 3% e 5% (Castilla & Orioli 2004; Dolk, 2005; Nazer & Cifuentes, 2011; ICBDMs, 2014). De acordo com dados do Uruguai do Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC) (Castilla e Orioli, 2004), a frequência de malformações congênitas identificadas ao nascimento variou entre 2 e 4%, nas diferentes maternidades que participaram do estudo entre 1968-2000 (Larrandaburu e col, 2003^{a-b}). Considerando-se um número de nascimentos anuais de 47.000, é esperado cada ano entre 1000 e 1900 crianças com alguma malformação congênita identificada no momento do nascimento no Uruguai. Nos países desenvolvidos,

os defeitos congênitos são uma causa importante da demanda hospitalar e representam entre 30 e 50% das internações. Muitas das anomalias congênitas podem levar a deficiência caso não sejam tratadas a tempo. Existem mais de 1 bilhão de pessoas com algum tipo de deficiência no mundo, destas, 200 milhões experimentam dificuldades consideráveis em seu funcionamento (OMS, 2011).

Os países de maior renda começaram a abordar o desafio deste problema, ao contrário dos países mais pobres, onde nascem 94% das crianças portadoras de defeitos congênitos do mundo, nos quais não existem programas e serviços, ou estes são pouco desenvolvidos (Christianson e col, 2013). Estima-se que 80% das pessoas com deficiência vivem em países em desenvolvimento (OMS, 2013). O Uruguai tem tomando ações a fim de melhorar a informação sobre as necessidades de grupos populacionais com deficiência, para projetar políticas públicas adequadas (PRONADIS, 2018). No último censo realizado no Uruguai em 2011, pela primeira vez foram incluídas questões específicas em relação a deficiência. Isto está de acordo com as recomendações internacionais, onde se inclui a perspectiva da deficiência em todos os levantamentos feitos a nível país. De acordo com a OMS, em 2011, 4,6 % da população do Uruguai tinha algum grau de deficiência. De conformidade com os dados do censo, 15,7% da população se descreve como portador de pelo menos uma incapacidade ou limitação. Destes, 70,5% relataram uma deficiência leve, 25,0% uma deficiência moderada e 4,5% uma deficiência grave (INE, 2012). Não se especifica o momento de início da deficiência ou se ela é congênita ou adquirida (Quadro 1).

Quadro 1: Auto-percepção do tipo e grau de deficiência no Uruguai

- ✓ 10%: dificuldade de visão; 1,9% com dificuldades permanentes graves, ou que não podem ver.
- ✓ 7%: dificuldade permanente para caminhar; 2,3% com sérias dificuldades ou não podem andar.
- ✓ 4%: dificuldade para ouvir; 0,8% dificuldades permanentes ou graves, ou que não podem ouvir.
- ✓ 3%: dificuldade permanente em compreender ou a aprender; 1% sérias dificuldades permanentes ou não podem compreender ou aprender.

Fonte: Adaptado do Instituto Nacional de Estatísticas - INE, 2012

Segundo a OMS, a prevalência global estimada das doenças raras corresponde entre 5 e 7% da população (OMS, 2012). Um estudo de prevalência realizado na Espanha com uma amostra de 715 indivíduos estimou que 1,8% da população seria afetada de alguma doença rara (Huete e Diaz, 2009). Considerando-se também o ambiente familiar esta cifra dobraria. No Canadá estima-se um afetado a cada 12 pessoas (3 milhões) (Critical Care Services Ontario, 2017). O Brasil considera doença rara aquela que afeta 65 ou menos pessoas a cada 100.000 (1/1540) (Federhen e col, 2014). Extrapolando-se estes dados, infere-se que Uruguai tem entre 60.000 a 256.000 pessoas com uma doença rara. Esta variação depende dos critérios utilizados para esta estimativa (Huete e Diaz, 2009; OMS, 2012; Federhen e col, 2014; Critical Care Services Ontario, 2017).

1.3 Pesquisa Neonatal

A triagem neonatal é líder dos programas de rastreio genético aplicados em grande escala há mais de meio século (Ballantyne e col, 2006). Estes programas estão representados em todos os continentes e tem transformado a vida de muitas famílias ao redor do mundo. O objetivo destes programas é

reduzir a mortalidade e possíveis incapacidades associadas a distúrbios congênitos endocrinológicos, metabólicos ou genéticos (Borrajó, 2007). Embora tenham características diferentes, respondem aos critérios universalmente aceitos propostos por Wilson e Jungner na década de 1960 (Wilson & Jungner, 1968). Estados Unidos e Canadá foram os primeiros países do mundo a criar um programa piloto de triagem para o hipotireoidismo congênito (American Academy of Pediatrics, 2006). Historicamente a detecção de doenças através da pesquisa neonatal está relacionada com as amostras de sangue do calcanhar ou cordão umbilical. Mais recentemente têm sido utilizadas outras amostras, como a urina, e outros testes como o teste de emissões otoacústicas (EOA) para a detecção de surdez congênita e oxímetro de pulso para a detecção precoce de cardiopatias congênitas graves (Therrell e col, 2015). O principal desafio dos programas de triagem, seja neonatal ou pré-natal, é garantir a acessibilidade aos estudos de confirmação diagnóstica, tratamento, monitoramento e aconselhamento genético para famílias. Neste sentido, se os serviços não podem responder a essas necessidades, um problema ético pode ser gerado para o sistema de saúde. Embora difíceis de avaliar, esses custos também devem ser considerados. Os elementos acima mencionados foram ponderados em 2006 por um Grupo de Peritos da OMS que fizeram três recomendações básicas para os países em desenvolvimento antes de iniciar um programa de triagem neonatal: (a) pesar cuidadosamente as prioridades em cuidados de saúde em geral e em genética em particular, (b) levar em conta a infra-estrutura e serviços necessários e (c) analisar a relação custo-eficácia (OMS, 2006). A justificativa para a pesquisa neonatal é consistente com o conceito de saúde pública, definida por Winslow em 1920 como “a ciência é a arte de evitar doenças, prolongar a vida e promover a saúde, através dos esforços organizados da sociedade”, o que inclui detecção precoce e tratamento pré-sintomático (Winslow, 1920).

1.4 Sistemas de Vigilância de Anomalias Congênitas

O monitoramento das anomalias congênitas no mundo iniciou-se a partir da tragédia da talidomida na década de 1960 (Lowry e col, 1989, Erickson, 2000).

Este fármaco produz nos recém-nascidos um fenótipo particular com graves defeitos de redução de membros (Lenz, 1988). Desde então se têm desenvolvido muitos registros e sistemas de vigilância de anomalias congênitas com diferentes características. Seus fins principais incluem facilitar a identificação de agentes teratogênicos, detecção de *clusters* geográficos ou temporais, e avaliar o impacto de ações de prevenção. Historicamente existem no mundo diferentes redes de dados de anomalias congênitas como o “European Surveillance of Congenital Anomalies” (EUROCAT); a “International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research” (ICBDSR) e o Estudo Latino Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC). Estas redes baseiam-se na colaboração que permite comparar dados entre regiões e países. O valor acrescentado deste tipo de redes é poder dar uma resposta comum a questões de saúde pública assim como compartilhar conhecimentos e recursos (Dolk e col, 2005). Até a epidemia de microcefalia por Zika no Brasil (Ministério da Saúde, 2015), poucos sistemas de vigilância de anomalias congênitas existiam na região das Américas. O fato de poder ter a linha de base de diferentes anomalias congênitas prévio a 2014 é fundamental para identificar mudanças em frequências de anomalias congênitas.

1.5 Antecedentes das Políticas sobre Deficiência e Defeitos Congênitos

Existem vários regulamentos, documentos, acordos, conferências, tanto a nível nacional quanto internacional, que correspondem ao marco legal das políticas públicas voltadas para as pessoas com defeitos congênitos, doenças raras e deficiência. Estes incluem:

1.5.1 No mundo e na Região das Américas

- a) Convenção sobre os Direitos das Pessoas com Deficiência:** Aprovada em 2006, é o resultado da interação entre as pessoas com limitações funcionais, sejam estas físicas, mentais, intelectuais ou sensoriais, e barreiras ligadas à atitude e ao meio ambiente que podem obstruir sua participação plena e efetiva na sociedade (Nações Unidas, 2006).

- b) **Declaração de Quito, por uma América sem barreiras:** Feita em 2010 no Equador, envolveu 12 países das Américas, propondo diferentes linhas de ação para alcançar a plena integração social das pessoas com deficiência.
- c) **Resolução da 63ª Assembleia Mundial da Saúde, sobre defeitos congênitos:** Em 2010, a Assembleia Mundial da Saúde aprovou uma resolução que visa ajudar a corrigir a falta de atenção na prevenção e tratamento de crianças com defeitos congênitos e suas famílias, especialmente nos países de renda média e baixa (OMS, 2010).
- d) **Estratégia Regional de Defeitos Congênitos e Deficiência:** Acordo Mercosul assinado pelos Ministros na XXXV Reunião de Ministros da Saúde do Mercosul. Acordo N° 08/2013 (MSP, 2013).
- e) **Resoluções das 66 e 67; Assembléias Mundiais da Saúde ligada à Deficiência:** propõe uma série de ações que os países devem executar, para responder de forma abrangente às necessidades das pessoas com deficiência. Este último documento refere-se ao Plano Global de Ação da Deficiência 2014-2021 da OMS: Melhor saúde para todas as pessoas com deficiência. (OMS, 2013, 2014).
- f) **Estratégia Regional para a Deficiência da Organização Pan-Americana da Saúde OPAS (2014).** Adiciona ao Plano de Ação Global para a Deficiência 2014-2020, estratégias de prevenção (OPAS, 2014).
- g) **Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) promovidos pela Organização das Nações Unidas (ONU).** Os ODS, 3 da Agenda 2030 apontam a “garantir vidas saudáveis e promover o bem-estar para todos em todas as idades”. (ODS, 2015)

1.5.2 No Uruguai

a) **Regime Jurídico:** Existem três leis: 18.418, 18.651 e 18.776 (Uruguai, 2008, 2010, 2011) que têm permitido dar visibilidade à deficiência, um assunto historicamente adiado no Uruguai. Desde a promulgação da Lei 18.651, em 2010, a responsabilidade política dentro da estrutura do Estado sobre a deficiência é exercido pelo Comitê Nacional de Honra sobre Deficiência (CNHD) (<http://www.cnhd.org/>). Dito Comitê está sob a jurisdição do Ministério do Desenvolvimento Social (MIDES), especificamente do Programa Nacional

de Pessoas com Deficiência (PRONADIS). Suas funções incluem o estudo, avaliação e implementação de planos de políticas nacionais para a promoção, desenvolvimento, reabilitação biopsicossocial e integração social das pessoas com deficiência. Para isto, deve-se procurar a coordenação da ação com os diversos serviços do Estado, criados ou a criar para os fins estabelecidos pela própria lei.

b) Sistema Nacional Único de Saúde (SNIS): A Lei Nº 18.211 de Dezembro de 2007, regulamenta o direito de todos os cidadãos à protecção da saúde já contida na Constituição da República e cria o Sistema Nacional Único de Saúde (SNIS), (Uruguai, 2007). Este sistema irá garantir o acesso aos serviços integrais de saúde para todos os cidadãos residentes no país. Esta lei determina que a prevenção da deficiência e da incapacidade faz parte dos princípios reitores do SNIS. Estas obrigações serão atendidas nas áreas da segurança social, laboral ou industrial. A mencionada lei estabelece um modelo de atendimento integral, baseado na estratégia de saúde coletiva, articulação de políticas de saúde, programas integrais, ações de promoção, proteção, diagnóstico e tratamento precoce, recuperação e reabilitação da saúde, incluindo os cuidados paliativos.

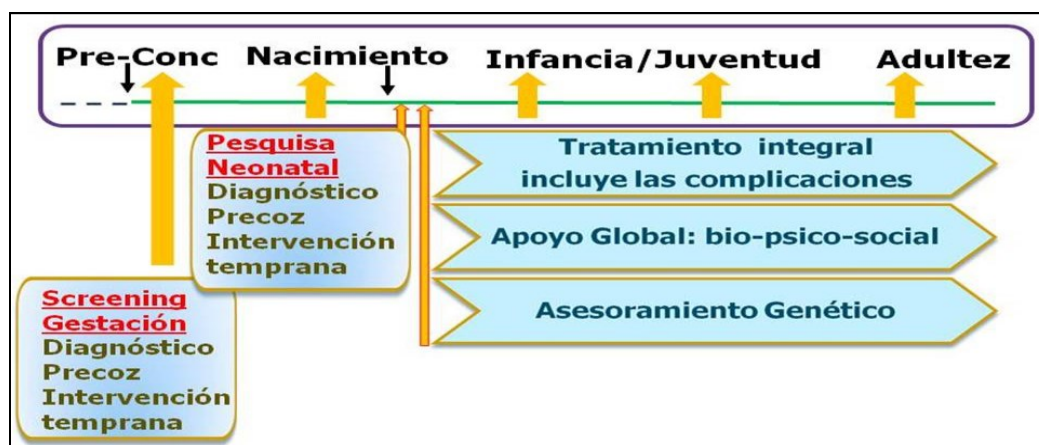
c) Programas e planos do Ministério da Saúde Pública:

- O Programa Nacional da Criança incluiu, nos últimos anos, algumas boas práticas relacionadas com a questão de defeitos congênitos. Destacam-se: o carnê de controle da criança onde a inclusão de defeitos congênitos é coberta, bem como a existência de um carnê de criança e um Manual de Boas Práticas de Alimentação específica para a Síndrome de Down. A inclusão na visita domiciliar naquele grupo de crianças que apresentam defeitos congênitos e triagem alterada. A incorporação destes elementos de risco na estratégia AIEPI (Atenção Integrada de Doenças Prevalentes na Infância).

A abordagem de curso de vida ou ciclo de vida é uma estratégia que permite hierarquizar processos que ocupam o ciclo vital (Figura 2), a partir de uma visão longitudinal de suas etapas: pré-concepção, pré-natal, infância, adolescência, juventude, idade adulta, velhice, cada uma delas com suas características particulares (Elder, 1998). É uma maneira de compreender e

intervir na realidade das pessoas, reordenando ações e recursos, para obter cuidados abrangentes e de qualidade.

Figura 2: Intervenções específicas para diagnóstico e tratamento nas diferentes etapas durante o curso de vida das anomalias congênitas



Fonte: Extraído do Plano Integral de Defeitos Congênitos e Doenças Raras do Ministério de Saúde Pública, Larrandaburu y col (2013).

- *Programa Nacional de Pesquisa Neonatal e do Lactente (PNPNL)*:

Trata-se de programa universal, gratuito e obrigatório que existe no Uruguai há mais de duas décadas. Foi constituído pelos esforços coordenados de várias instituições do Estado. A detecção sistemática de patologias genético-endócrino através de uma amostra de sangue foi desenvolvida progressivamente (Tabela 1). Em seus estágios iniciais, ligados principalmente à gota de sangue do recém-nascido, posteriormente, foi adicionada a detecção de perda auditiva congênita. O último decreto presidencial referido à Pesquisa Neonatal no Uruguai (325/2013) inclui o exame físico do recém-nascido como a primeira triagem neonatal visando descobrir malformações maiores ou menores, internas ou externas.

Tabela 1: Notificações ao RND CER das patologias de detecção obrigatória, incluídas na Pesquisa Neonatal, detectadas pela gota de sangue (2011-2012)

PATOLOGIAS	LEGISLAÇÃO (*)	AÑO DE INICIO	CASOS /INCIDÊNCIA
Hipotireoidismo Congênito-HTC	Decreto 430/994	1994	42 (1:2000)
Fenilcetonuria- PKU	Decreto 416/007	12/2007	8 (1:12.000)
Hiperplasia Suprarrenal Congênita-HSC	Decreto 416/007	12/2007	10 (1:9500)
Fibrose Cística-FQ	Decreto 667/009	07/2010	13 (1:8000)
Deficiencia de Acetil CoA Desidrogenase de Cadeia Media-MCADD	Decreto 325/013	2008	2 (1:38.000)

Fonte: Adaptado do Plano Integral de Defeitos Congênitos e Doenças Raras do MSP, Larrandaburu e col (2013).*Uruguai (2013).

Há outro grupo de doenças que está no piloto desde 2008, diagnosticadas por espectrometria de massa em tandem. As patologias pesquisadas por este método são DR e têm boa cobertura. A detecção de perda auditiva congênita é realizada através das emissões oto acústicas (EOA) e iniciou em abril de 2009 de acordo com o Decreto 389/008) (Uruguai, 2013), mas ainda não se conhece os níveis de cobertura, nem o número exato de casos detectados. Finalmente, a triagem universal e obrigatória para a displasia congênita de quadril em lactentes (Decreto 464/2008, contrato de gestão com JUNASA). Este procedimento foi incluído nas metas de cuidados e não estão disponíveis atualmente os resultados de ultrassom ou intervenções médicas.

- *Registro Nacional de Defeitos Congênitos e Doenças Raras (RND CER):*

O Registro Nacional de Defeitos Congênitos foi criado pela Portaria N° 447/2009 do MSP em agosto de 2009 e está em operação desde 01/01/11. Desde então, estabeleceu-se um registro, sistemático, rigoroso e permanente para determinar os tipos, distribuição e frequência dos defeitos congênitos no país. O objetivo principal do RND CER é se consolidar como um programa de vigilância epidemiológica de base populacional das anomalias congênitas e doenças raras em todo o território uruguaio para planejar estratégias de saúde.

Este objetivo é consistente com as diretrizes da Organização Mundial da Saúde, promulgadas em maio de 2010 (OMS, 2010).

- Plano Integral de Defeitos Congênitos e Doenças Raras (PIDCER)

Foi um instrumento de política pública criada no Ministério da Saúde Pública do Uruguai (Portaria Nº 767/2013), que tinha como objetivos: promover a equidade e o direito à saúde por meio de ações voltadas para a população em geral e grupos com necessidades especiais, atuando principalmente nos três níveis de atenção, com ênfase na promoção e prevenção. Sete foram seus eixos de atuação: Promoção da Saúde, Programa de Vigilância e Monitorização, Organização dos Serviços de Saúde, Desenvolvimento e Atualização do Enquadramento Regulamentar e Jurídico, Formação de Recursos Humanos em Saúde, Desenvolvimento de Linhas de Pesquisa, Fortalecimento da Cooperação nacional, regional e internacional. Tanto o PNPNL como quanto o RND CER foram componentes fundamentais do PICDER (Larrandaburu e col., 2013).

1.6 Aspectos bioéticos relacionados as anomalias congênitas e a deficiência

A questão dos direitos humanos é parte inseparável da bioética e necessariamente envolve uma atitude e postura pró-ativa em direção da justiça social (Penchaszadeh, 2012). As intervenções do Estado na saúde pública, quando são dirigidas às populações e não a indivíduos, devem ser cuidadosamente medidas entre a própria intervenção e os riscos a ela associada, com base em princípios éticos da segurança colectiva e beneficência (Galán-Rodas, 2013). Isto significa que a prevenção da morte e da deficiência deve ser maior do que a desvantagem de limitar a escolha para algumas pessoas, justificando a intervenção (Pàmpols e col. 2010). São exemplos a fortificação de alimentos com ácido fólico, a iodização do sal, os programas de imunização e os programas de triagem neonatal. Uma das questões éticas mais urgentes em países de baixa e média renda, como o Uruguai, é a necessidade de desenvolver políticas públicas que garantam os

cuidados de saúde para muitas crianças que nascem com uma doença congênita. Isto implica um grande desafio para o sistema de saúde, que deve ser capaz de derrubar as iniquidades nesta população vulnerável.

CAPITULO II- JUSTIFICATIVA

JUSTIFICATIVA

Os defeitos congênitos são um problema global, mas seu efeito sobre as crianças suas famílias, seu impacto na mortalidade infantil e na deficiência são particularmente graves nos países de baixa e média renda. Muitas pessoas com deficiência são portadoras de um defeito congênito ou apresentam alguma doença rara que pode se manifestar em qualquer fase do seu ciclo de vida.

A Organização Mundial da Saúde nos últimos anos tem produzido uma série de resoluções e recomendações em relação aos defeitos congênitos e existe uma necessidade de informação mundial sobre a situação das pessoas e famílias com anomalias congênitas. Igualmente é necessário conhecer as ações em nível governamental para resolver esta problemática. Mais recentemente, a epidemia de microcefalia pelo vírus Zika ocorrida no Brasil e em outros países da América no final de 2015, considerada uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) (OMS, 2005), colocou em alerta ao mundo todo, mostrando a importância do conhecimento sobre as anomalias congênitas e na rápida identificação de um aumento em suas frequências.

Portanto, esta pesquisa levou em conta às resoluções da Organização Mundial da Saúde já mencionadas, considerando que a abordagem deste problema deve ser integral. Os defeitos congênitos e as doenças raras, assim como as deficiências que eles podem eventualmente produzir, são parte do mesmo espectro. Conhecer as diferentes dimensões desta questão no Uruguai permite medir o impacto de algumas ações preventivas já estabelecidas, bem como fornecer dados locais comparáveis internacionalmente. A informação obtida será muito importante para gerar políticas públicas baseadas em evidências, considerando as necessidades deste grupo. Tais políticas podem tornar-se permanentes, ou se aperfeiçoarem-se, de acordo com as novas evidências.

CAPITULO III- OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Quantificar o impacto global das anomalias congênitas/doenças raras no Uruguai nos recém-nascidos entre os anos de 2010 e 2014.

Objetivos Específicos:

1. Documentar o conhecimento existente de normas, resoluções, convenções sobre anomalias congênitas e direito das pessoas com deficiência, com foco na pesquisa neonatal no contexto do Uruguai e o mundo.
2. Determinar a prevalência ao nascimento e as características epidemiológicas do grupo de patologias de diagnóstico neonatal obrigatório abrangida pelo Programa Nacional de Pesquisa Neonatal e do Lactente do Uruguai.
3. Quantificar o impacto global de algumas anomalias congênitas selecionadas pela sua importância biológica e epidemiológica no Uruguai nos nascidos entre 2011 e 2014.
4. Definir prioridades de ação para desenvolver ou fortalecer planos ou programas de diferentes agências estatais, de outras instituições, da academia ou da sociedade civil organizada, visando às anomalias congênitas em geral.

CAPITULO IV- ARTIGO 1

Ethics, Genetics and Public Policies in Uruguay: neonatal and infant screening as a paradigm. J Community Genet. 2015 Jul;6(3):241-9

Ethics, Genetics and Public Policies in Uruguay: neonatal and infant screening as a paradigm

Larrandaburu, Mariela¹⁻²; Matte, Ursula²; Noble, Ana¹, Olivera, Zully¹; Sanseverino, Maria Teresa V³; Nacul, Luis⁴; Schuler-Faccini, Lavinia³

¹ Ministry of Public Health of Uruguay, Montevideo;

² Post-Graduate Program in Genetics and Molecular Biology, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil;

³ Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil;

⁴ PHG Foundation, Cambridge, UK

Corresponding author:

Mariela Larrandaburu

Ministry of Public Health of Uruguay

18 de Julio 1892

Postal Code 11200

Montevideo.

Uruguay

Phone-Fax: 59824091200

This article is part of the special issue on “Genetic and Ethics in Latin America”

Publicado em: J Community Genet. 2015 Jul;6(3):241-9. Epub 2015 May 29. PMID: 26021874; PMCID:PMC4524831; DOI: 10.1007/s12687-015-0236-.

ABSTRACT

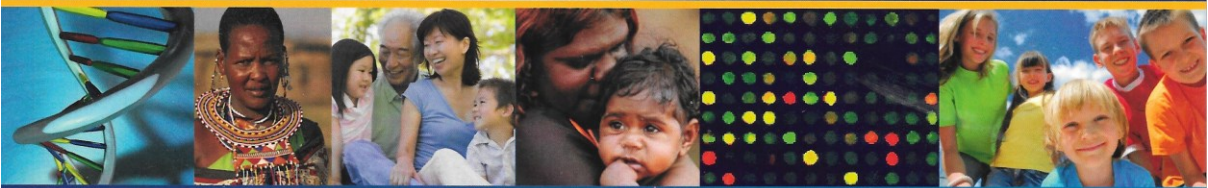
Uruguay is a middle-income country and the smallest in South America. Its population is under 3.3 million. The demographic and epidemiological characteristics are similar to those of developed countries, with a high burden associated with congenital anomalies. Infant mortality rate (IMR) decreased from 37/1,000 live births, in 1980, to 8.8/1,000, in 2013. This is largely explained by medical and social policies. IMR related to congenital anomalies, however, remained unchanged for the last 30 years. Therefore, programmes for prevention of congenital disorders were developed, such as the National Newborn Screening Programme. Mandatory, universal, free infant screening was implemented two decades ago. The Ministry of Public Health created the Comprehensive Plan on Birth Defects and Rare Diseases (PIDCER), to develop a strategic public policy tool enabling comprehensive, universal, quality care during their entire lifetime.

Recent national legislation created provisions for newborn and infant screening, including for congenital hypothyroidism, phenylketonuria, congenital adrenal hyperplasia, cystic fibrosis and medium chain acyl-CoA dehydrogenase, via blood spot test, otoacoustic emissions, systematic physical examination and hip ultrasound. We discuss how this programme was implemented, the current situation of rare diseases, the Institution managing disability in Uruguay and the development of new laws based on the MPH's PIDCER. It illustrates how Uruguay is developing public policies in the genomic era, based both on science and bioethics.

Key Words: Newborn screening, bioethics, genetics, rare diseases, public policy, congenital disorders

Volume 6 • Number 3 • July 2015

Journal of Community Genetics



Special Issue: Genetics and Ethics in Latin America
Guest Editors: Jorge Sequeiros, Sahra Gibbon, Angus Clarke

 Springer

Special Issue: Genetics and Ethics in Latin America

Guest Editors: Jorge Sequeiros, Sahra Gibbon, Angus Clarke

EDITORIAL

Genetics and ethics in Latin America

J. Sequeiros · S. Gibbon · A. Clarke 185

ORIGINAL ARTICLES

The Latin American School of Human and Medical Genetics: promoting education and collaboration in genetics and ethics applied to health sciences across the continent

R. Giugliani · G. Baldo · F. Vairo · M. Lujan Lopez · U. Matte 189

Genetics and ethics: a possible and necessary dialogue

J.R. Goldim 193

Bioethics, population studies, and geneticophobia

F.M. Salzano 197

Ethical problems in health research with indigenous or originary peoples in Peru

G. Minaya · J. Roque 201

Ethical, legal and social issues in restoring genetic identity after forced disappearance and suppression of identity in Argentina

V.B. Penchaszadeh 207

Project REENCONTRO: ethical aspects of genetic identification in families separated by the compulsory isolation of leprosy patients in Brazil

C.L.W. Fonseca · F.C. Biondi · G.C. Maricato · L. Schuler-Faccini 215

Ethical issues in genetics and public health in Latin America with a focus on Argentina

V.B. Penchaszadeh 223

Genetics in primary health care and the National Policy on Comprehensive Care for People with Rare Diseases in Brazil: opportunities and challenges for professional education

D.G. Melo · P.K. de Paula · S. de Araujo Rodrigues · L.R. da Silva de Avó · C.M.R. Germano · M.M.P. Demarzo 231

Ethics, genetics and public policies in Uruguay: newborn and infant screening as a paradigm

M. Larrandaburu · U. Matte · A. Noble · Z. Olivera · M.T.V. Sanseverino · L. Nacul · L. Schuler-Faccini 241

Neurogenetics in Peru: clinical, scientific and ethical perspectives

M. Cornejo-Olivas · K. Espinoza-Huertas · M.R. Velit-Salazar · D. Veliz-Otani · I. Tirado-Hurtado · M. Inca-Martinez · G. Silva-Paredes · K. Milla-Neyra · V. Marca · O. Ortega · P. Mazzetti 251

Analysis of pre-test interviews in a cohort of Brazilian patients with movement disorders

A.S. do Nascimento Marinho · M.A. de Faria Domingues de Lima · F.R. Vargas 259

SCA2 predictive testing in Cuba: challenging concepts and protocol evolution

T. Cruz-Mariño · Y. Vázquez-Mojena · L. Velázquez-Pérez · Y. González-Zaldivar · R. Aguilera-Rodríguez · M. Velázquez-Santos · A. Estupiñán-Rodríguez · J.M. Laffita-Mesa · L.E. Almaguer-Mederos · M. Paneque 265

Genomic analysis in the clinic: benefits and challenges for health care professionals and patients in Brazil

P. Ashton-Prolla · J.R. Goldim · F.P. Vairo · U. da Silveira Matte · J. Sequeiros 275

Erratum to: Genomic analysis in the clinic: benefits and challenges for health care professionals and patients in Brazil

P. Ashton-Prolla · J.R. Goldim · F.P. Vairo · U. da Silveira Matte · J. Sequeiros 285

Between personal and relational privacy: understanding the work of informed consent in cancer genetics in Brazil

J.R. Goldim · S. Gibbon 287

Genetic information and biobanking: a Brazilian perspective on biological and biographical issues

M.S. Fernandes · P. Ashton-Prolla · L.S. de Moraes · Ú.S. Matte · J.R. Goldim · J. Martins-Costa 295

Challenges for providing genetic counselling in Colombian genetic clinics: the viewpoint of the physicians providing genetic consultations

C. Rodas-Pérez · A. Clarke · J. Powell · M. Thorogood 301

Confidentiality and data sharing: vulnerabilities of the Mexican Genomics Sovereignty Act

A. Rojas-Martínez 313

Patentability of human genes: the conceptual differences between the industrialised and Latin American countries

S.D. Bergel 321

Abstracted/Indexed in PubMed, PubMedCentral, SCOPUS, EMBASE, Google Scholar, Academic OneFile, Health Reference Center Academic, OCLC, SCImago, Summon by ProQuest

Instructions for Authors for *Journal of Community Genetics* are available at <http://www.springer.com/12687>



Ethics, genetics and public policies in Uruguay: newborn and infant screening as a paradigm

Mariela Larrandaburu^{1,2,3} · Ursula Matte² · Ana Noble¹ · Zully Olivera¹ · Maria Teresa V. Sanseverino^{2,3} · Luis Nacul⁴ · Lavinia Schuler-Faccini^{2,3}

Received: 21 January 2015 / Accepted: 13 May 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Abstract Uruguay is a middle-income country and the smallest in South America. Its population is under 3.3 million. The demographic and epidemiological characteristics are similar to those of developed countries, with a high burden associated with congenital anomalies. Infant mortality rate (IMR) decreased from 37/1000 live births, in 1980, to 8.8/1000, in 2013. This is largely explained by medical and social policies. IMR related to congenital anomalies, however, remained unchanged for the last 30 years. Therefore, programmes for prevention of congenital disorders were developed, such as the National Newborn Screening Programme. Mandatory, universal, free infant screening was implemented two decades ago. The Ministry of Public Health created the Comprehensive Plan on Birth Defects and Rare Diseases (PIDCER), to develop a strategic public policy tool enabling comprehensive,

universal, quality care during their entire lifetime. Recent national legislation created provisions for newborn and infant screening, including for congenital hypothyroidism, phenylketonuria, congenital adrenal hyperplasia, cystic fibrosis and medium-chain acyl-CoA dehydrogenase, via blood spot test, otoacoustic emissions, systematic physical examination and hip ultrasound. We discuss how this programme was implemented, the current situation of rare diseases, the institution managing disability in Uruguay and the development of new laws based on the MPH's PIDCER. It illustrates how Uruguay is developing public policies in the genomic era, based both on science and bioethics.

Keywords Newborn screening · Bioethics · Genetics · Rare diseases · Public policy · Congenital disorders

This article is part of the special issue on "Genetics and Ethics in Latin America"

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s12687-015-0236-2) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Lavinia Schuler-Faccini
lavinia.faccini@ufrgs.br
Mariela Larrandaburu
marielalarrandaburu@gmail.com

- ¹ Ministry of Public Health of Uruguay, 18 de Julio 1892, 11200 Montevideo, Uruguay
- ² Post-Graduate Program in Genetics and Molecular Biology, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil
- ³ Born Healthy Program, National Institute of Population Medical Genetics - INAGEMP, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil
- ⁴ PHG Foundation, Cambridge, UK

Introduction

Uruguay is a middle-income country and the smallest in South America, with a population less than 3,300,000, and approximately 48,000 annual births. The infant mortality rate (IMR) declined from 37/1000 live births, in 1980, to 8.8/1000, in 2013. This is largely explained by policies introduced by the Ministry of Public Health (MPH) and other social policies. The rate of infant mortality due to malformations, deformations and chromosomal anomalies (MDCA) CIE-10 has shown an almost static trend over the last 30 years, at around 2.4–3.0/1000 and accounting for 1 in 4 deaths. In 2012, MDCA corresponded to 28 % of infant mortality (124/447) (Larrandaburu and Noble 2013). According to the Latin-American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC), 1000 to 1900 children are born each year with congenital anomalies (Castilla and Orioli 2004; Larrandaburu and Giachetto 2012).

This work discusses the current situation on rare diseases (RD), the institution dealing with disability, the development of new laws based on the MPH's Comprehensive Plan on Birth Defects and Rare Diseases (PIDCER) and the relevant ethical issues (Larrandaburu et al. 2013).

Congenital anomalies, a public health problem

Congenital anomalies are considered, worldwide, a public health problem. They are associated with significant morbidity and frequently cause disability and represent a significant cost to the health system and society as a whole (Christianson et al 2006; Howson et al 2008). Some actions driven by the MPH in our country pertaining to congenital disease have been in place for several years, while others were recently initiated or are still in the planning phase. These include prevention, detection, registration, treatment, monitoring and research into the aetiology of congenital anomalies (CA) (Fig. 1). The MPH placed these disorders on the Public Agenda, in accordance with the resolution of the 63rd World Health Assembly, in 2010 (WHO 2010). This called on member states to prevent CA and made a series of recommendations: (1) to develop and implement newborn screening programmes and (2) to provide support to those affected and their families. One of the priorities was to evaluate and organise the National Newborn Screening Programme, in conjunction with the UK's Public Health Genomics Foundation, using their Toolkit for Health Needs Assessment in Congenital Disorders (Nacul et al. 2014).

History and results from newborn screening in Uruguay

National programmes are intended to reduce mortality and possible disabilities associated with endocrine, metabolic or genetic CA (Borrajó 2007). They have been applied systematically on a large scale. In the early 1960s, the first newborn screening programme, aimed at the detection of phenylketonuria (PKU), was established in the USA. The development of filter paper for collection of blood spots by Robert Guthrie enabled mass screening (Ross 2008). Canada and the USA were the first countries to create a pilot screening programme for congenital hypothyroidism (American Academy of Pediatrics 2006). Public health is the science and art of preventing disease, prolonging life and promoting health through organised measures (Winslow 1920). Newborn screening (NBS) fits perfectly with this concept, by including early detection and pre-symptomatic treatment. In Uruguay, newborn screening started in the early 1990s, with the measurement of thyroid stimulating hormone (TSH) levels in the umbilical cord blood. Since 1994, this became mandatory through the screening programme to detect congenital hypothyroidism (CH) (Queiruga 1994), which has expanded progressively to include other diseases. Table 1 summarises those included in the NBS, the corresponding Orphanet number and

the estimated incidence rate according to the National Registry of Congenital Defects and Rare Diseases 2010–2013 (RND CER 2014). Total births in this period were 191,008.

The National Newborn Screening Programme in Uruguay (PNPNL) is mandatory, universal and free. It was founded through the coordinated efforts of different state institutions. Systematic detection of congenital deafness through otoacoustic emissions (OEA) has been mandatory since 2009 (Uruguay 2008) and is conducted by licensed speech therapists.

The introduction of tandem mass spectrometry (MS/MS) in NBS produced a technological revolution worldwide, as it allows the detection of multiple congenital metabolic anomalies in a single test using one blood spot (Wilcken et al. 2003). The use of MS/MS in Uruguay began as a pilot study in 2008 and has not yet been completed. More 20 metabolic diseases are currently included in the screening (Queiruga et al. 2010); however, only PKU and medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD) screening are mandatory.

Haemoglobinopathies were included in the pilot study in 2012, as a result of technological availability combined with the special interest by the community of African descent and the Health Initiative Group (Iniciativas Sanitarias y Anemia Falciforme 2014). The last census conducted in Uruguay in 2011 showed that 4.8 % of the population reports that their main ancestry is African (Cabella et al. 2013). Studies in Montevideo (where about half of the population lives), based on blood groups, serum proteins and red cell polymorphisms, showed a contribution of 7 % of African genes, 92 % European and 1 % Amerindian. In the northeast of the country (Tacuarembó Department), the contribution from each of these ethnic groups was 15, 65 and 20 %, respectively (Sans et al. 1997). Hidalgo et al. (2005) also demonstrated a 'tri-hybrid' model of the Uruguayan population, with 5.6 % of African genes. Since the start of the pilot plan, four cases of haemoglobinopathy were reported to RND CER: two of sickle-cell anaemia and two double heterozygotes for haemoglobin C/beta-thalassaemia and haemoglobin S/beta-thalassaemia.

The last presidential decree concerning NBS in Uruguay 2013 (Table 1) standardises, regulates and establishes several concepts: (1) it defines the PNP NL as a set of medical practices involving compulsory NBS for genetic, endocrine and other diseases thorough (a) blood spot, (b) otoacoustic emission and (c) strengthening the systematic newborn physical examination to detect minor or major congenital anomalies and hip dysplasia by ultrasound; (2) centralises the country's newborn screening to a single laboratory, Social Insurance Bank (BPS) Screening Laboratory, which guarantees uniformity and rapid diagnostic confirmation, treatment and follow-up of those cases recognised through screening; (3) evaluates the health needs of the population, based on bioethical principles and scientific evidence related to the pathologies included or excluded in the PNP NL. It is important to highlight that the bioethical principles included in

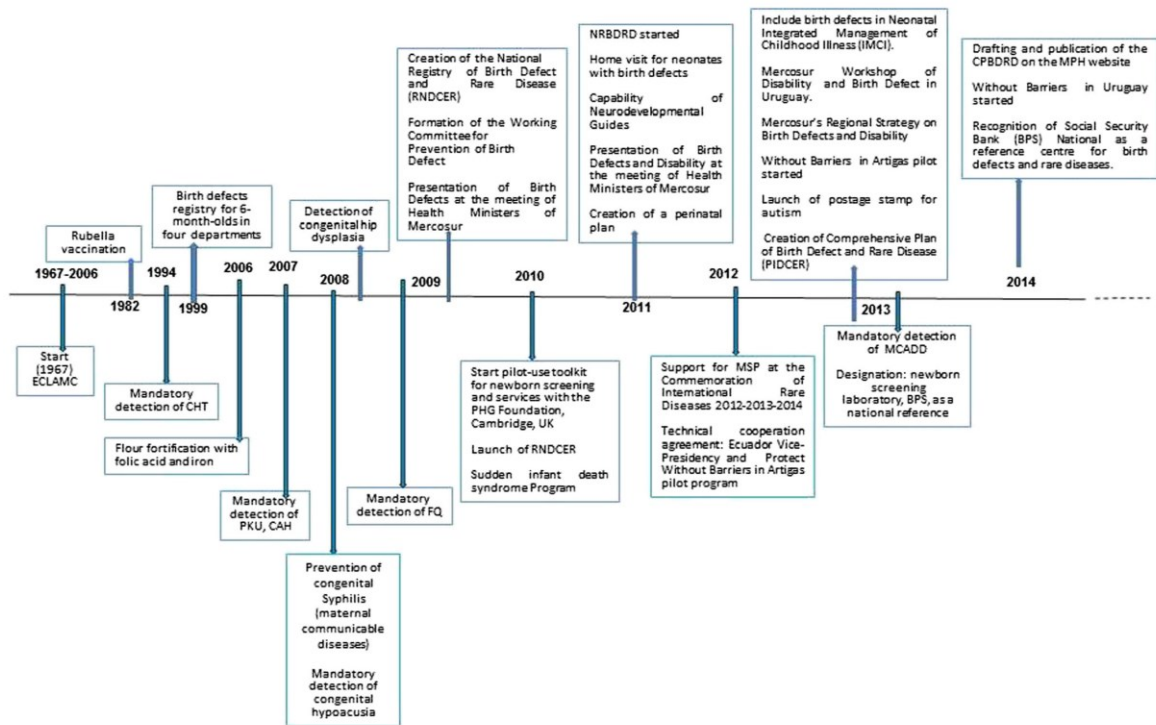


Fig. 1 Actions taken by the Ministry of Public Health of Uruguay in relation to birth defects and Disability, time line

the law relate to beneficence, non-maleficence, justice, autonomy and the preservation of confidentiality.

The PNPDL dynamics in Uruguay is as follows: All newborns, either in public or private hospitals, are entered in the programme. If the diagnosis is confirmed, they are entitled to receive adequate, lifelong treatment and follow-up (medical, pharmacological, nutritional, surgical and speech therapy), as well as genetic counselling. The coverage is virtually 100 % of births in the country (Lemes et al. 2012). Obtaining a blood

spot from the heel is routinely performed 40 h after birth (which makes it likely that the infant has begun to consume but has not yet left hospital). If a new sample is required, the parents are contacted immediately (Table 2).

The customs plan is a programme in operation for over 30 years in the public health system, which aims to ensure that newborns and breastfeeding women can be traced following discharge from the Maternity in Montevideo: public health sector users residing in the capital are thus contacted and taken

Table 1 Incidence of disease included in the mandatory National Newborn Screening Programme detected by blood and reported to National Registry of Congenital Defects and Rare Diseases (RND CER) 2010–2013

Disease	Orphanet No.	Year started	Absolute cases	Incidence
Congenital hypothyroidism—CH ^a	ORPHA442	1994	48	1:3900
Phenylketonuria—PKU ^b	ORPHA716	2008	10	1:19,000
Congenital adrenal hyperplasia—CAH ^b	ORPHA418	2008	12	1:15,800
Cystic fibrosis—CF ^c	ORPHA586	2010	18	1:10,500
Medium-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency—MCADD ^d	ORPHA42	2008	3	1:63,300

Cases reported to RND CER during 2010–2013, total of newborns screened 190,053. Coverage 99.5 % of total births 191,008 47,420 (2010), 46,707 (2011), 48,200 (2012), 48,681 (2013)

^a Uruguay (1994)
^b Uruguay (2007)
^c Uruguay (2009)
^d Uruguay (2013)

Table 2 The National Newborn Screening Programme in Uruguay, blood spot dynamics

Phases	Pre analytical	Analytical	Post analytical
Actions	<ul style="list-style-type: none"> •Blood collection in all maternity units in Uruguay •Timely submission of samples for analysis 	<ul style="list-style-type: none"> •Storage, processing and analysis of samples at: •Social Insurance Bank (BPS)^a National Screening Laboratory •Laboratories that perform umbilical cord blood TSH measurements 	<ul style="list-style-type: none"> •Normal •Pathological: repeat test of the first sample. •If abnormal: a second sample is requested. •Continued abnormal result: confirmatory testing. •If positive for disease: RND CER^b is notified, and treatment and follow-up begins. •Make contact by telephone or actively search for patient in suspected or confirmed cases.
Responsible	<ul style="list-style-type: none"> •Public and private health providers •National Post Office (sample transportation) 	<ul style="list-style-type: none"> •National Screening Laboratory Social Insurance Bank (BPS) •22 laboratories from public and private providers 	<ul style="list-style-type: none"> •Social Insurance Bank (BPS) •Public and private providers •Customs Programme^c •CHLAEP^d

^a BPS (2014)^b RND CER (2014)^c ASSE (2014)^d CHLAEP (2014)

to a health facility for a repeat sample collection (ASSE 2014). Patients from the countryside are contacted through the Honorary Commission to Fight Tuberculosis and Prevalent Diseases (CHLAEP 2014). Both patients and their accompanying family members are entitled to transportation from their place of origin and housing during their stay at the capital (BPS 2014). In cases where cystic fibrosis (CF), PKU or MCADD are detected, patients both in the public and private sectors are referred to the Department of Medical and Surgical Specialties (DEMEQUI) of BPS located in Montevideo where treatment, genetic counselling and disease follow-up are centralised.

From January 2010 to December 2013 (Table 1), the following were reported: 10 cases of PKU, 18 cases of CF, three cases of MCADD, 48 cases of CH and 12 cases of congenital adrenal hyperplasia (CAH). For CH and CAH, however, there is no systematic monitoring and decisions are left to the judgement of the physician they voluntarily selected; however, if the provider does not offer genetic counselling, patients have the right to request it from BPS. Much concern exists at the ministerial level about compliance with the timeframe set by PNP NL, which should not exceed 30–45 days between diagnosis and the start of treatment.

At present, if a non-mandatory disease is diagnosed, the BPS (BPS 2014) assumes comprehensive care of the patient, including consultation with a multidisciplinary group, nutritional and pharmacological treatment, rehabilitation and genetic counselling, independently of the health provider they are assigned.

Mandatory otoacoustic emissions are performed on all newborns prior to discharge. If hearing loss is detected, children are entitled to hearing aids and/or cochlear implants. Since the programme's inception in 2009, fewer than 10 children have had cochlear implants. There are no published data

regarding coverage or sensitivity of the screening programme for congenital hearing loss.

All of these actions by the MPH, in connection with the PNP NL, are relatively new, and their impact in terms of public health is not yet known. Therefore, we investigated its impact on the knowledge concerning RD and current policies promulgated by the MPH among users of the system (i.e. those affected by RD, their families and members of the National Honorary Commission of the Disabled, CNHD (2014).

Survey about public awareness of rare diseases, congenital anomalies and current policies

A 10-question survey was developed. This was anonymous, completed via the internet (SurveyMonkey[®]) and available for 10 days in October 2014. The questionnaire was given to both members and substitute members of the Associations of Families and Individuals Affected by Rare Diseases and Other Disabilities and members of the CNHD (Uruguay 2014); 58 invitations were sent via email (to 43 members of the CNHD, which includes four disability federations, and to 15 individuals or members of the associations of families and individuals affected).

Those directly involved in NBS have not taken part in this survey (health professionals, associations of people suffering from the diseases included as part of the NBS and their parents). Those groups are expected to have a better understanding of the subject, so that the data presented here are biased in that we anticipate a lower level of knowledge among the actual participants.

The questionnaire employed is provided as [electronic supplementary material](#). Briefly, the questions were designed to determine the individual's knowledge about RD, their impact on the population and the new governmental policies related

to RD. It also included some open questions about the survey participants' views on the efficacy of these policies, the need for improvement and the role of respondents in relation to those needs; 33 responses (57 %) were obtained, 22 (67 % of these) being from affected individuals or members of associations.

Only 25 % of respondents answered that RD are conditions that affect fewer than 1:2000 people born (European Commission Public Health Position Statement on Rare Diseases and Orphan Drugs 2014); 38 % suggested an incidence of 1:100,000 and 28 % 1:10,000. The majority felt that there is a lot of misinformation regarding these diseases, both among professionals (81 %) and the general population (87 %). Only 42 % reported having knowledge of the health policies in respect to these diseases. A similar proportion knew that most disorders identified by the PNPNL are defined as RD.

More than half believed that Uruguay is still deficient in terms of health care, medical knowledge, educational and professional integration in society and laws concerning RD. In spite of this, almost half (48 %) acknowledged that there is specific, new legislation for NBS implemented as of 2013 and 76 % believe that this approach can better prevent a large number of CA.

Interestingly, when answering the question regarding the reasons why these disorders were selected by PNPNL, the responses were disease prevalence (42 %), availability of a screening test and diagnostic confirmation (48 %), existence of treatment (33 %) and the lobbying activities of pressure groups (36 %). When asked what should follow confirmation of the diagnosis of a RD, the answers were ensuring lifelong treatment (91 %), monitoring (87 %) and genetic counselling (76 %); the majority (91 %) thought that recovery from these diseases could not be guaranteed although treatment may have positive benefits. Regarding the role of the participants in improving the current situation, the responses were to disseminate knowledge (84 %), increase awareness (81 %) and education (69 %). Of the association representatives, 46 % thought their disease could be included in the PNPNL in the near future, while 36 % considered it not to be feasible.

Economic impact

There is no current information published on individual screening costs for the detection of the mandatory diseases or those included in the pilot plan in Uruguay. In 2007, Costa Rica achieved one of the most complete coverages of NBS in the world (98.9 %) and spent US\$18 per newborn for the detection of 24 diseases (Manuel Saborio, personal communication). The current technological capability to identify genetic anomalies at the population screening level are virtually unlimited and can challenge the health system, in respect to both science and economics (Pàmpols-Ros et al. 2010). The global trend is for laboratories to reduce the costs of these tests; however, the main challenge for newborn and prenatal

screening is ensuring access to confirmatory tests, treatment, follow-up and genetic counselling. Services must thus be readily available, as failing to meet the needs revealed by screening will generate ethical problems in healthcare. Although difficult to assess, costs must also be taken into consideration. These elements were already considered by the WHO Expert Panel, in 2006, which made three basic recommendations for developing countries, prior to initiating a NBS programme: (a) carefully weigh the priorities in general healthcare, particularly in genetics; (b) take into account the necessary infrastructure and services; and (c) analyse cost-effectiveness. According to 91 % of respondents, they believe that lifelong treatment must be guaranteed for diseases detected through screening, whereas 87 % said that monitoring was also a priority and 76 % believe that genetic counselling must be available. Less than 10 % considered a cure to be a necessity. Other relevant points included were to encourage community involvement and comprehensive support for those affected and their families.

The second principle of Wilson and Jungner (1968), which states that there should be a known and accepted treatment for diseases included in a NBS programme, has already been achieved for sickle cell anaemia and other haemoglobinopathies, CF and some congenital errors of metabolism. The criteria used for these additions have been based on the fact that early detection and prevention, coupled with therapeutic advances, increase survival of children who would otherwise not reach adulthood (Forman et al. 2013; Leão and Aguiar 2008). For many inborn errors of metabolism, early diagnosis allows supportive treatments and genetic counselling for parents and other relatives. While this could justify testing, the lack of the need for written informed consent when screening for such diseases is controversial.

It is interesting to point out that only 33 % of those surveyed considered this second principle applicable for disease selection in the NBS programme in Uruguay and that lobbyists were somewhat more important in the selection of the disease (36 %). Other responses pointed to the increasing biotechnological capabilities of the country.

In the 1990s, the use of MS/MS to detect or exclude congenital metabolic defects changed the scientific and political landscape of NBS. Reports from the Evaluation of Healthcare Technologies suggested using MS/MS only for MCADD and PKU; however, several programmes around the world have expanded the number of diseases identified, and this was often done without the support of a pilot study (Ross 2008). In Uruguay, the pilot plan has included expanded studies. These techniques have brought forth the ethical problem of false positives, as they have a psychological impact on the family in cases where the test needs to be repeated. This situation generates anxiety and stress in parents and a possible misperception of the health of the newborn. These problems are minimised when proper information is given to the family prior to testing, as well

as the education of parents and the dissemination of information in the general population regarding these public health actions (Gurian et al. 2006; Tu et al. 2012). At present, however, there are no national data available regarding the impact on the population of Uruguay of the use of MS/MS.

Ethical aspects

NBS is an extension of genetic screening programmes that have been applied on a massive scale for more than half a century (WHO 2006). These programmes are represented on all continents and have transformed the lives of many families around the world. Its implementation has produced an enormous amount of accumulated experience that has been crystallised into countless publications. One of the topics always addressed are the ethical and genetic questions produced by large-scale public health actions for the early detection of disease, timely treatment and the prevention or lessening of serious and irreversible health damage (Galán-Rodas et al. 2013). Uruguay has over two decades of experience in NBS for CH, having diagnosed 350 cases of this condition (Queiruga et al. 2010). There is no documented evidence regarding the acceptance of NBS by the general population or health professionals. There is also no available information on the rejection by parents or relatives of tests performed on newborns or infants. The results of our survey showed that 76 % support the new laws in Uruguay and that these approaches may help prevent CA.

It is not a common practice to ask for written informed consent for mandatory or optional screening. Those tests are mandatory and performed before discharge from hospital, thus ensuring compliance. There is some consensus that the positive aspects of mandatory NBS make up for the invasion of privacy and loss of parental autonomy (Peliás and Markward 2001). As reported by Pàmols-Ros et al. (2010), the ethical justification given for mandatory NBS is that societies should promote the welfare of children, through early detection and treatment of screened diseases, in spite of parental objection. This means that, in many cases, the affected families are forced to deal with a situation without being properly informed, consulted or prepared. On the other hand, some authors like Tuja Takala (1999) discuss the right of people to know and not to know the results of diagnostic tests in genetic diseases. This position is based on recognising the autonomy of the subjects, which gives them the right to remain in ignorance. This right can be invoked in different situations for adults, but in NBS, problems intensify once parents make decisions on behalf of their children. We must recognise, however, that NBS not only implies knowledge of a specific diagnosis but will also usually translate into preventative and therapeutic measures that will significantly impact on the child through the prevention of disability. In countries where health information is deficient, NBS programmes can be used as an

opportunity to educate. It would be ideal for people to choose freely to accept NBS, to see it as a right, to empower themselves and set it as a priority. This right is based on individual choice, after the parent has obtained all information necessary to make a responsible decision. This needs to be disseminated through healthcare authorities. Education and training are the main components of NBS. Although the collection of blood samples is mandatory at hospitals, parents can still opt out when a repeat sample is needed. This model thus preserves the autonomy of parents, while ensuring that the majority of newborns are tested (Schneider 2009).

Comprehensive plan of birth defects and rare diseases (PIDCER)

There are important ethical, social and legal issues that apply to medical genetic services and NBS. We will analyse these issues separately and from the perspective of Uruguay's PIDCER (Ordinance 767/2013) (Fig. 1), which includes the PNPNL as one of its key elements. This public policy tool, recently established by the MPH in Uruguay, has a seven-point plan for action directed towards the general population and to groups with special needs: (1) development and updating of regulatory and legal framework; (2) promotion of healthcare; (3) surveillance and monitoring services; (4) organisation of healthcare services; (5) establishment of human health resource services; (6) strengthening national, regional, and international cooperation; and (7) investigation.

Distributive justice Uruguay is moving towards regulation of all services in medical genetics and the creation of medical genetics services that guarantee equal access to the entire population, independently of their economic and social status.

Non-discrimination or stigmatisation PIDCER is based on the Convention on the Rights of Persons with Disabilities (United Nations 2006). One of its primary objectives is to raise population awareness and thereby avoid discrimination against minority groups and carriers of congenital and non-congenital conditions. The CNHD (2014) and the National Disability Programme (PRONADIS 2014) hold political responsibility in terms of disability within the state structure and through the 18.651 law, which point to the comprehensive protection of the rights of people with disabilities (Uruguay 2010). The health chapter specifies that the state should implement strategies to support and contribute towards the prevention of impairment and disability, through different actions, such as genetic counselling and research on metabolic and other disorders, to prevent genetic diseases and congenital anomalies. The CNHD is composed of governmental institutions and members of civil society (e.g. the associations of those affected by genetic disorders).

Beneficence and non-maleficence This is linked to the National Integrated Health System-SNIS (Uruguay 2008). Its aims include the integration of public and private sub-systems, promoting services and defining responsibilities common to both, with a single funding system: the National Health Fund (FONASA), which ensures universal coverage and to which the Resources Fund (FNR 2014) is linked, aiming at the provision of highly specialised medicine. Integration of medical genetics in SNIS is still evolving, since the health services still lack formal medical genetic services. The BPS has two geneticists who see patients diagnosed through NBS. Some health provider services have geneticists and others hire outsourced professionals. This law makes it clear that the prevention of disability and impairment is an essential aspect of SNIS (González et al. 2009). The rights that users have in terms of primary, secondary and tertiary prevention of birth defects are promoted from key elements set forth by PIDCER.

Protection of privacy and confidentiality Regulation of privacy and confidentiality are part of the rights of patients and are established within the laws of our country in the SNIS and, hence, in PIDCER. Compliance is a safeguard against any action that may discriminate against or stigmatise patients with CA, whether or not of genetic origin. Since 2012, the Sexual and Reproductive Health Law and regulatory decree (Uruguay 2012a, b) have moved towards the improvement of sexual and reproductive health services, in terms of gender rights and equality, reduction of risks from unsafe abortion and reduction in mortality and morbidity of women. Unlike other countries in the region, where abortion is illegal, voluntary interruption of pregnancy is allowed in Uruguay, in safe conditions, up to week 12, and at any gestational stage once a disease incompatible with life is diagnosed. In case of termination on account of a severe foetal anomaly, permission needs to be sought from the Committee of Pregnancy Interruption of the Ministry of Public Health (Uruguay 2012b). This legislation specifies that voluntary termination of pregnancy (TOP) requires signed informed consent, with protection of personal data. The law determines that no woman expressing the desire to terminate a pregnancy and meeting the requirements of the law will be denied this (Mautone and Rodríguez 2013). Therefore, access to TOP is a universal right for women, free or with a minimal cost (MSP 2014).

It is important to highlight that those families with a history of having a child diagnosed with a metabolic disorder through NBS are entitled to know their reproductive risk. Legislation grants a certain amount of flexibility regarding the decision to abort outside the legal timeframe, if there is a risk to the life or bio-psycho-social health of the woman.

The focus of NBS in Latin America, translated into the language of law and politics, usually refers to tests performed

through dried blood spots and, in some cases, detection of congenital deafness (Borrajó 2007; Giugliani 2010) and does not consider physical examination of the newborn under the same programme. The PNPNL, in Uruguay, considers this to be the first part of the NBS programme, which is low cost, of high performance and does not generate apparent ethical issues, unlike practice in the UK, which has a specific programme for physical examination of the newborn (NHS Newborn and Infant Physical Examination Programme 2014). In Uruguay, 99 % of births take place in hospital and this exam is performed routinely at birth and before discharge from hospital.

Final thoughts

There are still many challenges ahead. Namely, a national debate regarding screening of haemoglobinopathies should be promoted immediately, in order to determine whether or not to incorporate them into the mandatory screening, as well as defining the position on expanded screening and whether making it mandatory would be of benefit. Improved training of health personnel for the identification of congenital anomalies is another priority. In the meantime, applying the new whole-genome or whole-exome sequencing (WGS/WES) to newborn and prenatal screening must be discussed. This is already the focus of debate in some countries, like Canada and the UK (Bombard et al. 2014). There is an urgent need to translate the results of scientific research into policy, in a responsible way. Developed countries are already obtaining successful results; the focus should now be directed towards middle- and low-income countries (Kancherla et al. 2014). Political will and commitment of these nations are indispensable for developing plans on a global scale to prevent birth defects and disability. Some worldwide and regional initiatives are already underway, such as the Global Disability Action Plan (WHO 2014), the Regional Plan of Action on Disability and Rehabilitation (PAHO 2014) and Mercosur's Regional Strategy on Birth Defects and Disability (Ministry of Public Health of Uruguay 2013).

The results of the present work provide a baseline for the situation on congenital anomalies and RD in Uruguay. This is based on the opinions of those surveyed in relation to the state of medical knowledge, the availability of medical care, the arguments for and against including additional disorders in the screening programme, the role of disease support associations, the views of those affected by these disorders and national health policies. It also shows that the smallest country in South America is moving along this path, by incorporating sustainable legislation that is based on human rights, ethical principles, scientific evidence, public debate and the participation of patients and families in public healthcare policies.

Finally, we believe that the current PNPNL answers the major current needs of Uruguay, placing it at the forefront in

the region with respect to addressing these issues, which certainly should have a comprehensive focus based on rights and inclusion. This ongoing project raises major challenges but might already be changing the current landscape and will eventually benefit the current and future citizens of this country.

Acknowledgments Dr. Larrandaburu has a PhD scholarship from CAPES (Brazilian Ministry of Education).

Conflict of interest The authors declare that they have no competing interests.

Compliance with ethical standards This article does not contain any studies on human or animal subjects.

References

- American Academy of Pediatrics (2006) Susan Rose, and the Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Rosalind Brown, and the Public Health Committee and Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 117:2290–2303
- ASSE (2014) Administración de los Servicios de Salud del Estado. Available at: www.asse.com.uy/uc_7414_1.html. Accessed 25 Jan 2015
- Bombard Y, Miller FA, Hayeems R et al (2014) Public views on participating in newborn screening using genome sequencing. *Eur J Hum Genet* 22:1248–1254
- Borrajó GJ (2007) Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. *J Inherit Metab Dis* 30:466–481
- BPS (2014) Banco de Previsión Social. Available at: www.bps.gub.uy/3555/ayudas_especiales.html. Accessed 25 Jan 2015
- Cabella W, Nathan M, Tenenbaum M (2013) La población afrouruguaya en el censo 2011. En Atlas Sociodemográfico y de la Desigualdad en Uruguay. Programa de Población. Facultad de Ciencias Sociales, p.15. Ediciones TRILCE. Available at: www.ine.gub.uy/biblioteca/Atlas_Sociodemografico/Atlas_fasciculo_2_Afrouuguayos.pdf. Accessed 25 Jan 2015
- Castilla EE, Orioli IM (2004) ECLAMC: the Latin-American collaborative study of congenital malformations. *Community Genet* 7:76–94
- Christianson, A, Howson CP, Modell B (2006) Global report on birth defects. The Hidden Toll of dying and disabled children. March of Dimes Birth Defects Foundation. White Plains. Available at: www.marchofdimes.org/materials/global-report-on-birth-defects-the-hidden-toll-of-dying-and-disabled-children-full-report.pdf. Accessed 25 Sept 2014
- CHLAEP (2014) Comisión Honoraria de la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes. Available at: www.chlaep.org.uy. Accessed 20 Sept 2014
- CNHD (2014) Comisión Nacional Honoraria de la Discapacidad. Available at: www.cnhd.org/integracion.htm; Accessed 20 Sept 2014
- European Commission Public Health Position Statement on Rare Diseases and Orphan Drugs (2014) EC regulation on orphan medicinal products. Available at: http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy/index_en.htm. Accessed 20 Sept 2014
- FNR (2014) Fondo Nacional de Recursos. Available at: www.fnr.gub.uy. Accessed 25 Sept 2014
- Forman J, Coyle F, Levy-Fisch J, Roberts, Terry SH, Legge M (2013) Screening criteria: the need to deal with new developments and ethical issues in newborn metabolic screening. *J Community Genet* 4:59–67
- Galán-Rodas E, Dueñas M, Obando S, Saborio M (2013) Tamizaje neonatal en el Perú: ¿hacia dónde vamos? *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 30:714–728
- Giugliani R (2010) Inborn errors of metabolism in Latin America: challenges and opportunities. *J Inherit Metab Dis* 33(Suppl 2):S315–S320
- González T, Olesker D, Oreggioni I et al. (2009) La Construcción del Sistema Nacional Integrado de Salud 2005–2009. Available at: www.psyco.edu.uy/sites/default/files/cursos/nas_la_construccion.pdf. Accessed 25 Sept 2014
- Gurian EA, Kinnamon DD, Henry JJ, Waisbren SE (2006) Expanded newborn screening for biochemical disorders: the effect of a false-positive result. *Pediatrics* 117:1915–1921
- Hidalgo P, Bengochea M, Abilleira D, Cabrera A, Alvarez I (2005) Genetic admixture estimate in the Uruguayan population based on the Loci LDLR, GYPA, HBBG, GC and D7S8. *Int J Hum Genet* 5: 217–222
- Howson CP, Christianson A, Modell B (2008) Controlling birth defects: reducing the hidden toll of dying and disabled children in low-income countries, disease control priorities project. Available at: www.marchofdimes.org/materials/partner-controlling-birth-defects-reducing-hidden-toll-of-dying-children-low-income-countries.pdf. Accessed 30 Sept 2014
- Iniciativas Sanitarias y Anemia Falciforme (2014) Available at: www.iniciativas.org.uy/interculturalidad. Accessed 25 Sept 2014
- Kancherla V, Oakley GP Jr, Brent RL (2014) Urgent global opportunities to prevent birth defects. *Semin Fetal Neonatal Med* 19:153–160
- Larrandaburu M, Giachetto G (2012) Importancia de los defectos congénitos y enfermedades raras. In: Pérez M, Acosta C, Callorda C (eds) Seguimiento domiciliario del binomio madre-hijo en situación de vulnerabilidad. Facultad de Enfermería, Comisión Sectorial de Educación Permanente, Montevideo, pp 93–104
- Larrandaburu M, Noble A (2013) Los defectos congénitos. Síndrome de las tres D. *Rev Méd Urug* 29:250–252
- Larrandaburu M, Noble A, Olivera Z (2013) Ministerio de Salud Pública, Plan Integral de Defectos Congénitos y Enfermedades Raras-PIDCER. Available at: www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/DOCUMENTO%20MARCO%20PIDCER.pdf. Accessed 30 Oct 2014
- Leão L, Aguiar MJ (2008) Newborn screening: what pediatricians should know. *Triagem neonatal: o que os pediatras deveriam saber. J Pediatr (Rio J)* 84(4 Supl):S80–S90
- Lemes A, Queijo C, Garlo P, Machado M, Queiruga G (2012) Pesquisa Neonatal. *Arch Pediatr Urug* 83:40–44
- Mautone M, Rodríguez H (2013) Objeción de conciencia en el ámbito de la salud. *Rev Méd Urug* 29:40–42
- MSP (2014) Ministerio de Salud Pública. Available at: <http://www.msp.gub.uy/noticia/interrupci%C3%B3n-voluntaria-del-embarazadas-moderadoras>. Accessed 25 Jan 2015
- Nacul LC, Stewart A, Alberg C et al (2014) A toolkit to assess health needs for congenital disorders in low- and middle-income countries: an instrument for public health action. *J Public Health* 36:243–250
- NHS Newborn and Infant Physical Examination Programme (2014). Available at: <http://newbornphysical.screening.nhs.uk>. Accessed 30 Oct 2014
- PAHO (2014) Panamerican Health Organization. Plan of action on disabilities and rehabilitation. 53rd Directing Council 66th Session of the Regional Committee of WHO for the Americas. Available at: www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9774:53rd-directing-council&Itemid=41062&lang=es. Accessed 30 Oct 2014
- Pàmols-Ros T, Terracini B, Abajo-Iglesias FJ et al (2010) Recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de

- cribado de población para enfermedades raras. *Rev Esp Salud Pública* 84:121–136
- Pelias M, Markward N (2001) Newborn screening, informed consent, and future use of archived tissue samples. *Genet Test* 5:179–185
- PRONADIS (2014) Ministerio de Desarrollo Social, Programa Nacional de la Discapacidad. Available at: <http://pronadis.mides.gub.uy>. Accessed 30 Oct 2014
- Queiruga G (1994) Detección sistemática de Hipotiroidismo Congénito a todos los recién nacidos de Uruguay. *Asociación de Química y Farmacia del Uruguay. Rev Institucional* 11:7–11
- Queiruga G, Lemes A, Ferolla C, Machado M, Queijo C, Garlo P, Parallada G (2010) Pesquisa Neonatal: Lo que una Gota de Sangre Puede Prevenir. Instituto de Seguridad Social. Primera Edición. Available at: www.bps.gub.uy/documentos/folletos/pesquisa%20neonatal.pdf. Accessed 25 Oct 2014
- RNDICER (2014) Registro Nacional de Defectos Congénitos y Enfermedades Raras. Available at: www2.msp.gub.uy/uc_4896_1.html. Accessed 28 Oct 2014
- Ross LF (2008) Ethical and policy issues in pediatric genetics. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 148C:1–7
- Sans M, Salzano FM, Chakraborty R (1997) Historical genetics in Uruguay: estimates of biological origins and their problems. *Hum Biol* 69:161–170
- Schneider CE (2009) Thou Good and Faithful Servant. *Hastings Center Report*. Available at: www.thehastingscenter.org/Search/Results.aspx?searchtext=Thou%20Good%20and%20Faithful%20Servant. Accessed 28 Oct 2014
- Takala T (1999) The right to genetic ignorance confirmed. *Bioethics* 13: 288–293
- Tu W-J, He J, Chen H, Shi X-D, Li Y (2012) Psychological effects of false-positive results in expanded newborn screening in China. *PLoS ONE* 7:e36235
- United Nations (2006) Convention on the Rights of Persons with Disabilities (CRPD). Nueva York: NU, 006. Available at: www.un.org/disabilities/default.asp?id=199. Accessed 20 Oct 2014
- Uruguay (1994) Presidential Decree N°430/1994. Available at <http://www.imo.com.uy/bases/decretos/430-1994/1>. Accessed 25 Oct 2014
- Uruguay (2007) Presidential Decree N°416/2007. Available at: www.imo.com.uy/bases/decretos/416-2007. Accessed 25 Oct 2014
- Uruguay (2008) Ley del Sistema Nacional Integrado de Salud. Available at: <http://www.parlamento.gub.uy/leyes/ AccesoTextoLey.asp?Ley=18065&Anchor=>. Accessed 25 Oct 2014
- Uruguay (2009) Presidential Decree N°577/2009. Available at: www.imo.com.uy/bases/decretos/577-2009. Accessed 25 Oct 2014
- Uruguay (2010) Ley de Protección Integral a las Personas con Discapacidad. Available at: www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/—ed_protect/—protrav/—ilo_aids/documents/legaldocument/wcms_132657.pdf. Accessed 25 Oct 2014
- Uruguay (2012a) Ley de Salud Sexual y Reproductiva. Available at www.imo.com.uy/bases/leyes/18987-2012. Accessed 25 Oct 2014
- Uruguay (2012b) Presidential Decree N°375/2012. Available at: www.imo.com.uy/bases/decretos/375-2012. Accessed 25 Oct 2014
- Uruguay (2013) Presidential Decree N°325/2013. Available at: www.imo.com.uy/bases/decretos/325-2013. Accessed 25 Oct 2014
- Uruguay (2014) Presidential Decree N° 351/2014. Seguimiento de la Convención de los Derechos de las Personas con Discapacidad (CNHD). Available at: www.cnhd.org/downloads/documentos/201407280208.pdf. Accessed 25 Oct 2014
- WHO (2006) World Health Organization. Expert Review Panel Medical genetic services in developing countries. The Ethical, Legal and Social Implications of genetic testing and screening Human Genetics Chronic Diseases and Health Promotion. World Health Organization. Available at: www.who.int/genomics/publications/GTS-MedicalGeneticServices-oct06.pdf. Accessed 25 Oct 2014
- WHO (2010) World Health Organization. Sixty-third world health assembly: Birth Defects. Available at: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_R17-en.pdf. Accessed 20 Oct 2014
- WHO (2014) World Health Organization. Sixty-seven world health assembly: Global disability action plan 2014–2021. Available at: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_R17-en.pdf. Accessed 20 Oct 2014
- Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K (2003) Screening newborn for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* 348:2304–2312
- Wilson J, Jungner G (1968) Principles of screening for disease. World Health Organization, Geneva, p 34. **Public Health Papers**
- Winslow CEA (1920) The untilled fields of public health. *Science* 51:23–33

CAPITULO V- ARTIGO 2:

Secondary Prevention of Rare Disease in Uruguay: Clinical-Epidemiological Characterization of Infants with Abnormal Newborn Screening.

Submetido a publicação: Orphanet Journal of Rare Diseases

Type of paper: Research

Secondary Prevention of Rare Disease in Uruguay: Clinical-Epidemiological Characterization of Infants with Abnormal Newborn Screening

Mariela Larrandaburu, Fernanda Sales Luiz Vianna, Luis Nacul, Karina Griot, Gabriela Monzón, Cecilia Ugarte, Lavínia Schuler-Faccini, Maria Teresa Vieira Sanseverino

List the full names, institutional addresses and email addresses for all authors

1. Mariela Larrandaburu: Post-Graduate Program in Genetics and Molecular Biology, Federal University of Rio Grande do Sul (Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS), Porto Alegre, Brazil; Ministry of Health, Montevideo, Uruguay; mlarrandaburu@msp.gub.uy
2. Fernanda Sales Luiz Vianna Post-Graduate Program in Genetics and Molecular Biology, Federal University of Rio Grande do Sul (Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS), Porto Alegre, Brazil; fslvianna@gmail.com
3. Karina Griot Ministry of Health, Montevideo, Uruguay; kgriot@msp.gub.uy
4. Cecilia Queijo National Newborn Screening Laboratory of Social Security Bank, Montevideo, Uruguay; cqueijo@bps.gub.uy
5. Gabriela Monzón Speech Department of Speech Therapist and Audiologist of the Pereira Rossell Hospital. Montevideo, Uruguay; gabim25@hotmail.com
6. Cecilia Ugarte Otolaryngology Department of the Pereira Rossell Hospital. Montevideo, Uruguay; ugartececilia@gmail.com
7. Luis Nacul: London School of Hygiene and Tropical Medicine School (LSHTM); United Kingdom, luis.nacul@lshtm.org.uk

8. Lavínia Schuler-Faccini: Genetics Department, Federal University of Rio Grande do Sul (Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS), Porto Alegre, Brazil; INAGEMP – National Institute of Population Medical Genetics, Medical Genetics Service, Clinics Hospital of Porto Alegre (Hospital de Clínicas de Porto Alegre), Porto Alegre, Brazil; lavinia.faccini@ufrgs.br.
9. Maria Teresa Vieira Sanseverino: Medical Genetics Service, Clinics Hospital of Porto Alegre (Hospital de Clínicas de Porto Alegre), Medical School, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (Pontificia Universidade Catolica do Rio Grande do Sul - PUCRS), Porto Alegre, Brazil; msanseverino@hcpa.edu.br

Corresponding author:

Maria Teresa Vieira Sanseverino: msanseverino@hcpa.edu.br

Medical Genetics Service

Clinics Hospital of Porto Alegre

Porto Alegre, Brazil;

ABSTRACT

Newborn Screening Programmes (NBS) are present worldwide and have transformed the lives of many families. These programmes are intended to reduce mortality and the possible disabilities associated with endocrine, metabolic and genetic congenital disorders that typically are not otherwise apparent at birth. Most of the diseases included in NBS are rare diseases. The National Newborn and Infant Screening Programme (PNPNL - *Programa Nacional de Pesquisa Neonatal y del Lactante*) in Uruguay was implemented two decades ago and is mandatory, universal and free. National legislation created funding for newborn and infant screening, including congenital hypothyroidism (CHT), phenylketonuria (PKU), congenital adrenal hyperplasia (CAH), cystic fibrosis (CF) and medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD), via blood drop tests; otoacoustic emissions to detect Congenital Hearing Loss (CHL); systematic physical examinations; and hip ultrasound. This study aims to describe the clinical-epidemiological characteristics of the programme from 2010 to 2014. Cases with disorders detected by abnormal neonatal screening tests (399 newborns – corresponding to 0.17%) diagnosed via blood drop and otoacoustic emissions were compared to newborns without anomalies detected by screening (239,240) in the same period. The prevalence rate per 10,000 live births was 10.00 (95% Confidence Interval (CI) = 9.00-12.00) for CHL (isolated or syndromic); 3.70 (95% CI=3.00-4.60) for CH; 1.2 (95% CI=0.08-1.70) for CF; 0.59 (95% CI=0.32-0.98) for CAH; 0.54 (95% CI=0.29-0.93) for PKU; 0.13 (95% CI=0.04-0.30) for MCADD. The national global prevalence rate was 15.6/10000 newborns. The Department of Artigas had the highest rates according to place of birth (40.7/10000) and maternal residence (44.2/10000), and the Departments of Flores and Salto had the lowest. From our data, the first prenatal visit occurred at an average of 11.7 weeks of pregnancy. In Uruguay one-third of the women missed risk prevention opportunities for some congenital anomalies because the first prenatal visit has occurred in the second and third trimesters. Lower maternal education in mothers whose children had CHL is likely related to less prenatal care, increased prematurity rate, fetal distress and low birth weight. Because these

results may impact the planning of health services, data transmission between clinical care and public health systems is needed to improve both follow-up and management.

Key Words: Rare disease, newborn screening, policies, mandatory diseases, public health, epidemiological surveillance for birth defect

Orphanet Journal of Rare Diseases
**Secondary Prevention of Rare Diseases in Uruguay: Clinical-Epidemiological
Characterization of Infants with Abnormal Newborn Screening.**
--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	OJRD-D-18-00207
Full Title:	Secondary Prevention of Rare Diseases in Uruguay: Clinical-Epidemiological Characterization of Infants with Abnormal Newborn Screening.
Article Type:	Research
Section/Category:	Clinical genetics and genomics
Funding Information:	
Abstract:	<p>Background: Newborn Screening (NBS) programs have been established worldwide and have transformed the lives of many families. They are intended to reduce mortality rates and possible disabilities associated with endocrine, metabolic and genetic congenital disorders that typically are not otherwise apparent at birth. Most of diseases included in NBS are rare diseases. The National Newborn and Infant Screening Programme (PNPNL-Programa Nacional de Pesquisa Neonatal y del Lactante) in Uruguay was implemented two decades ago, and is mandatory, universal and free. National legislation created funding for newborn and infant screening for: congenital hypothyroidism-CH, phenylketonuria-PKU, congenital adrenal hyperplasia-CAH, cystic fibrosis-CF and medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency-MCADD using blood spot test; testing for Congenital Hearing Loss-CHL is done using otoacoustic emissions, systematic physical examination and hip ultrasound. This study aims to describe the clinical-epidemiological characteristics of the programme from 2010 to 2014.</p> <p>Results: A total of 399/239,240 newborns (0.17%) were diagnosed with a disorder confirmed by abnormal NBS test results (blood spot and otoacoustic emissions). The prevalence rate per 10,000 live births was 10.00 (95% Confidence Interval (CI) = 9.00-12.00) for CHL (isolated or syndromic); 3.70 (95% CI=3.00-4.60) for CH; 1.2 (95% CI=0.08-1.70) for CF; 0.59 (95% CI=0.32-0.98) for CAH; 0.54 (95% CI=0.29-0.93) for PKU; 0.13 (95% CI=0.04-0.30) for MCADD. The national global prevalence rate was 15.6/10000 newborns. The Department of Artigas had the highest rates according to place of birth (40.7/10000) and maternal residence (44.2/10000), and the Departments of Flores and Salto had the lowest. One third of the women in Uruguay missed risk reduction opportunities for some congenital anomalies due to lack of early prenatal care. Lower maternal education in mothers whose children had CHL is likely related to less prenatal care, increased prematurity rate, neonatal depression and low birth weight.</p> <p>Conclusion: These results are useful as a baseline and will allow to monitor the health actions that may be developed. On the other hand may impact the planning of health services, data transmission between clinical care and public health systems, wich is needed to improve follow-up and management.</p>
Corresponding Author:	Maria Teresa Vieira Sanseverino Escola de Medicina PUCRS; Medical Genetics Service Hcpa BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Escola de Medicina PUCRS; Medical Genetics Service Hcpa
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	MARIELA LARRANDABURU, Medical Geneticist
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	MARIELA LARRANDABURU, Medical Geneticist

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

Background

Rare diseases (RDs) are those that affect 1/2,000 people or less [1]; many of them are disabling in the long run and can be life threatening. As noted by Evangelista et al. [2], the small number of affected patients and their geographic dispersion is an obstacle for diagnosis, access to care, research and improving the medical expertise with RDs. Many RDs manifest as congenital anomalies (CAs). CAs affect millions of births worldwide and are an urgent priority for global health [3]; therefore, they are a public health problem, seriously affect children's health and may cause disabilities [4-5]. The infant mortality rate is a very relevant indicator for analysing the health status of a population. Globally, there was a decline in infant mortality rates in the twentieth century, but infant mortality due to CAs remained practically constant [6]. This consistency resulted in proportional increases in this cause of infant mortality in both developing and developed countries. Uruguay is among the five countries with the lowest infant mortality rates in the Americas (after Cuba, Canada, the USA and Chile) and has had almost static CA mortality over the last three decades [7]. Newborn screening programmes are present in most countries in the world, although these programmes have very different characteristics. However, they share their main objective, which is to help prevent death or disability [8-9]. At the beginning of the 1990s, Neonatal Screening Programme in Uruguay was established to detect congenital hypothyroidism (CH) in some maternity hospitals in the country. The screening has been extended to all birth in the country and was expanded to include further diseases. Since 2013, the National Neonatal and Infant Screening Programme (Programa Nacional de Pesquisa Neonatal e do Lactante - PNPNL) has referred to the set of medical practices that are used for the obligatory neonatal detection of endocrine-genetic pathologies and other causes through a) blood drop tests, b) otoacoustic emissions and c) strengthening the systematic physical examination of newborns to detect minor or major congenital malformations, either internal or external, and to detect hip dysplasia by ultrasound. In Uruguay, six pathologies have mandatory testing: 1) congenital hearing loss (CHL), 2) Congenital hypothyroidism CH, 3) cystic fibrosis (CF), 4) congenital adrenal

hyperplasia (CAH), 5) phenylketonuria (PKU) and 6) medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD) [10].

The present study responds to an international need to obtain more information regarding the burden of RDs and to demonstrate that secondary prevention actions are possible for some of these diseases.

Objectives

This study aims to describe the clinical-epidemiological characteristics of newborns with abnormal neonatal screening tests diagnosed by blood drop and otoacoustic emissions in Uruguay.

Methods

A descriptive cross-sectional study of births occurred in Uruguay between January 1, 2010, and December 31, 2014, with data available from two main sources: a) Vital Statistics of the Ministry of Public Health of Uruguay [11], with the death records searched until 12/31/2015; and b) the National Registry of Congenital Anomalies and Rare Diseases (RND CER). Although the RND CER [12] began operating in 2011, all neonatal cases with abnormal neonatal screening born as of January 1st, 2010 were searched in the Social Insurance Bank (BPS) Screening Laboratory and Honorary Commission to Fight Tuberculosis and Prevalent Diseases [10]. The outcomes for endocrine metabolic diseases, the notifications to RND CER, encoded by the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) – WHO Version 2016 [13], were selected. The chapters included were: IV (E00-E07; E25, E70-E71, E84), VIII - Diseases of the ear and mastoid (H60-H95), XVII (Q0-99) and XXI (Z96.2). The epidemiological variables analysed were gestational age at first prenatal visit and total consultations, controlled pregnancy, births attended by a doctor or midwife, delivery mode, gestational age at birth, gender, neonatal depression, mother's and father's ages and mother's education.

Methods used for detection

- a) Congenital Hearing Loss (CHL): Before a newborn is discharged from the hospital, the first otoacoustic emissions (OAE) test is performed; if it is abnormal, a second one is performed; and a third is performed if there is no response. If this test is abnormal, auditory brainstem evoked potentials (BAEP) (and steady state) are performed. If newborns have risk factors [14], the same protocol is used in relation to the OAE. In this case, the BAEP are performed in all cases, regardless of the OAE result.
- b) Congenital Hypothyroidism (CH): The thyroid-stimulating hormone (TSH) concentration is measured. The cut-off points vary according to: umbilical cord blood serum levels: $> 25 \mu\text{IU/ml}$; cord blood on filter paper: $> 15 \mu\text{IU/ml}$; and blood obtained by heel puncture on filter paper: $> 10 \mu\text{IU/ml}$ [15-16].
- c) Cystic Fibrosis (CF): Immunoreactive trypsin (IRT) is employed via a whole blood immunoassay technique on filter paper from a heel puncture starting at 40 hours of life [15]. Since 2011, the protein A associated with pancreatitis (PAP) [17] is quantified only in cases with high IRT, which improves the screening specificity. The diagnosis is confirmed by a sweat test. A molecular study of the most frequent mutations is also conducted in confirmed cases.
- d) Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH): 17-hydroxy-progesterone hormone (17-OHP) is quantified by a competitive whole blood immunoassay enzyme on filter paper from a heel puncture starting at 40 hours of life. The diagnosis is confirmed by the concentration of the enzyme in the newborn serum. The values that are considered pathological vary according to the weight and gestational age [15].
- e) Phenylketonuria (PKU) and Medium-chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency (MCADD): These tests are performed by tandem mass spectrometry (MS/MS) on filter paper from heel blood samples starting at 40 hours of life. For PKU screening, the phenylalanine and tyrosine peaks are identified and quantified, as is their relationship. When altered, PKU is diagnosed after obtaining a second altered sample. The profile of

acylcarnitines is identified and quantified for MCADD. Confirmation for this pathology is made by examining the organic acids in the urine via gas chromatography with a mass detector [15].

There are also two Pilot Programmes related to the neonatal screening programme in Uruguay for conditions that are detected by blood drop but whose pathologies are not part of the mandatory detection [10]; these were not considered in this study.

Results

Epidemiological characteristics of the affected population

The total number of live births in Uruguay between January 1st, 2010, and December 31th, 2014, was 239,240. A total of 399 (0.17%) children had a congenital anomaly diagnosed through compulsory investigation by PNPNL and reported to National Registry for Birth Defect and Rare Diseases RND CER [12], which corresponded to an overall prevalence of 15.6/10,000 births (Table 1). Congenital hearing loss was the most frequently diagnosed pathology, followed by CH and CF. Table 2 shows the distribution of total number of births in Uruguay in the period analysed according to the type of service where the delivery occurred. More than half of the births (59%) had occurred in private hospital and 40% of children were born in public hospitals. A higher rate of CHL was observed in children born in public compared to private hospitals ($P < 0.001$). Non-institutional births were very rare in both groups, representing 1% of the general population; only one case of CH was born at home.

Table 1: Prevalence rates detected by the PNPNL and reported to RNDCER in Uruguay, 2010-2014

Congenital Anomalies	Cases	Prevalence in PNPNL (/10,000)	95% CI	Global Prevalence(*) (/10,000)
Congenital hearing loss – CHL	251	10	9.00-12.00	10-20
Congenital hypothyroidism – CH	89	3.7	3.00-4.60	2.5 -5
Cystic fibrosis – CF	29	1.2	0.08-1.70	1.0-1.25
Congenital adrenal hyperplasia – CAH	14	0.59	0.32-0.98	0.75
Phenylketonuria – PKU	13	0.54	0.29-0.93	0.6-1.0
Medium-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency – MCADD	3	0.13	0.04-0.30	0.69

Legend: PNPNL – National Newborn and Infant Screening Programme, RNDCER: National Registry for Birth Defect and Rare Diseases, CI- Confidence Interval (*) Ref [18]

Table 2:

Compared place of delivery: newborns of PNPNL and the total newborns in Uruguay 2010-2104

Place of delivery	Total birth		CHL		CH		CF		CAH		PKU		MCADD	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Private	134,427	(59)	49	(22)	43	(48)	17	(61)	7	(54)	5	(38)	2	(67)
Hospital														
Public	103,455	(40)	177	(78)	45	(51)	11	(39)	6	(46)	8	(62)	1	(33)
Hospital (*)														
Home or other	873	(1)	-		1	(1)	-		-		-		-	
No data	485		25		-		1		1		-		-	
Total	239,240		251		89		29		14		13		3	

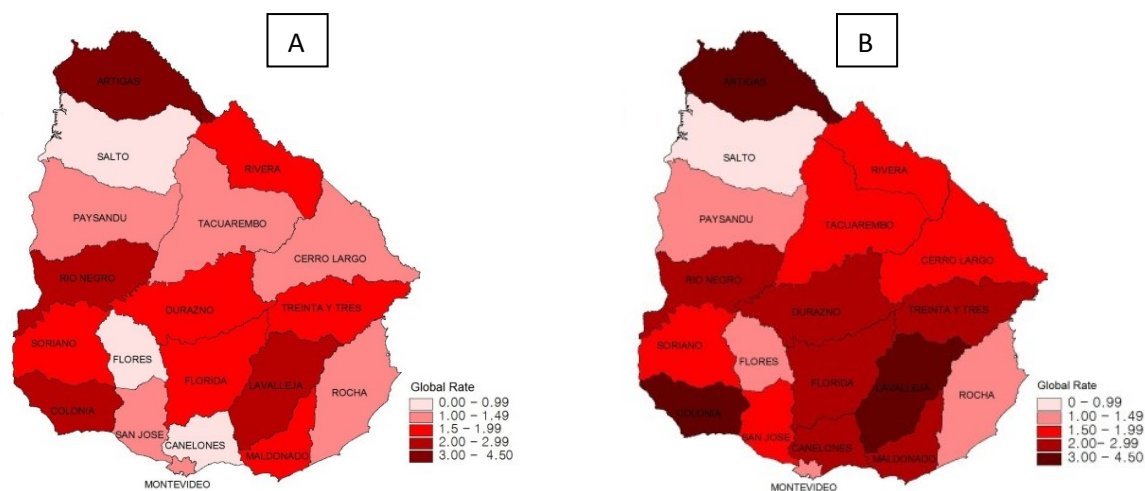
Legend: PNPNL: National Newborn and Infant Screening Programme; CHL: Congenital hearing loss; CH: Congenital hypothyroidism; CF: Cystic fibrosis; CAH Congenital adrenal hyperplasia PKU: Phenylketonuria; MCADD: Medium-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency

Note: (*) Included Hospitals from the Administration of State Health Services (ASSE); Police, Military and Clinical Hospital. Cases without information about the place of delivery were excluded from the calculations.

Figure 1 shows the distribution of cases according to the birth (A) and maternal residence (B) departments. More than half of the cases (53%) occurred in the capital of the country (in the Department of Montevideo), where nearly half of the population lives. The Department of Artigas had nearly triple the national rate (15.6/10,000), with 40.7 and 44.2 (for A and B, respectively). Considering only the birth institution, the Department of Flores showed the lowest rate (5.9/10,000), followed by Canelones (8.1/10,000) and Salto (0.89/10,000). It is important to note that the last department showed the lowest rate at the national rate (7.1/10,000) when we consider the department of maternal residence. Only four departments showed identical distributions of cases in both A and B (Paysandú, Rivera, Rocha and Soriano). In all departments except Montevideo, there were more children living in these departments than there were national

institutional births (Table S1 - Supplementary Material), which indicated the mobilization of pregnant women for reference center when they give birth.

Figure 1: Department distribution with confirmed disorders detected by abnormal screening tests between 2010 and 2014.



Legend: (A) Department distribution of newborns in accordance with place of birth. (B) Department distribution of newborns in accordance with maternal residence. The national global rate was 15.6/10,000. The Department of Artigas had the highest rates (40.7 in “A” and 44.2 in “B”), and the Departments of Flores and Salto the lowest rates (5.9 in “A” and 7.1 in “B”). More information is provided in the Supplementary Material.

In the general population, the first prenatal visit occurred at an average of 11.7 weeks of gestational age. For the affected group, the measures of central tendency for first prenatal consultation were 13, 12, 11, 12, 14 and 9.7 weeks for CHL, CH, CF, CAH, PKU and MCADD, respectively. The frequency of no prenatal care was 2% in the general population and 5% in CHL (Table 2 - Supplementary Material). There were no differences in either mean maternal or paternal age (26.9 and 31.4 years, respectively) or in the type of delivery. Most of the newborns with normal screening were born vaginally (141.683; 59%), as were those with positive screening tests by the PNPNL [120 (53%), 57 (64%), 14 (48%), 6 (43%), 8 (62%), 2 (66.7%) for CHL, CH, CF, CAH, PKU and MCADD, respectively.

Table 3 lists all cases according to the sex of those affected and compared with the general newborn population. The 63% (55/89) of cases with CH were female

group. Among those with CH, one case also had congenital heart disease, and one case also had CHL. Of the group of newborns with CF, only one case presented meconium ileus. Confirmatory molecular studies were performed in 79% of the cases (23/29). Regarding CAH, none of them had a severe saline depletion in the neonatal period, and two cases had clinical genital ambiguity (Table 3). Table 4 shows statistically significant risk factors found only in the CHL group. It can be observed that mothers of children with congenital deafness were less educated than were the mothers of all newborns, which could be related to lower prenatal control and higher rates of preterm birth and foetal distress. As expected, 90% of the cases were isolated, and only 10% were syndromic or had other findings (see Table S3 - Supplementary Material). Most cases had bilateral impairment, but the hearing loss spectrum was variable. Down syndrome and hydrocephalus were the most frequent conditions associated with CHL, followed by other central nervous system disorders, syndromes and specific chromosomal abnormalities, along with congenital infection. In the syndromic group, five babies died before two years of age. Cochlear implants were placed in 14% (35/251) of the cases with profound deafness at an average of 2 years of age. It is important to note that both cochlear implants and audiphones are free for all children who are diagnosed by neonatal screening.

Table 3: Sex distribution of newborns diagnosed by the PNPNL in Uruguay between 2010 and 2014

Congenital Anomalies	Male	Female	Ambiguous Genitalia	Total
Congenital hearing loss-CHL	144 (58%)	105 (42%)	0	249 ⁺
Congenital hypothyroidism-CH	33 (37%)	55 (63%)	0	88 ⁺⁺
Cystic fibrosis-CF	17 (61%)	11 (39%)	0	28 ⁺⁺
Congenital adrenal hyperplasia*-CAH	4 (29%)	8 (57%)	2	14
Phenylketonuria-PKU	9 (69%)	4 (31%)	0	13
Medium-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency-MCADD	1 (44%)	2 (66%)	0	3
Total newborns	122.251 (51%)	116.836 (49%)	2	395

⁺Absent data in 2 cases; ⁺⁺ Absent data in 1 case;

* none of them presented saline depletion ("salt-wasting")

Table 4: Risk factors related to congenital hearing loss

Risk Factor	Yes		No		P value
	n	(%)	n	(%)	
Prematurity	98	(43)	21535	(9)	0.001
Uncontrolled Pregnancy	15	(6.5)	3855	(2)	0.001
Neonatal Depression	40	(18)	4965	(2)	0.001
Educational Level (*)	85	(45)	27603	(12)	0.001

(*) Only up to 6 years of schooling or fewer

Discussion

The main objective of this study was to characterize the epidemiological profile of newborn seen as part of the National Newborn and Infant Screening Programme in Uruguay. The international literature shows the similar prevalence of pathologies included in mandatory Programm in Uruguay (Table 1), with the exception of MCADD [18], for which the findings of this work shows a lower prevalence, but the reason for this difference has yet to be determined. We believe that these similarities are explained by the contribution of a significant European ancestry, as demonstrated by Hidalgo et al. [19]. These authors demonstrated a tri-hybrid model of the Uruguayan population with predominantly European genes (84.1%) and a more modest contribution from the Amerindian and African gene pools (10.4% and 5.6%, respectively). With regard to the coverage of prenatal care, Uruguay is a privileged country, according to the World Health Organization Millennium Development Goals Report for 2014, which states that more than 86.2% of pregnant women in the Americas region had four or more prenatal visits [20]. For Uruguay, the number was nine prenatal visits, on average, for all the births including the ones with abnormal neonatal screening.

However, despite the large number of consultations, only 66% of the mothers had prenatal visits in the first trimester, which means that 1/3 of the pregnant women missed the opportunity to prevent some congenital anomalies due to environmental exposure or even prenatal genetic counselling. Maternal education data showed that a small number of women manage to complete high school, despite Uruguay's high rate of development. Aristimuño [21] mentioned that dropout from secondary school in Uruguay is a complex and persistent problem. There is evidence in the literature [22] that maternal education has a statistically significant impact on infant mortality in some countries. In Brazil, Victora et al. [23] reported that there were several years in which maternal schooling was associated with perinatal and infant mortality and hospital admissions in the first 20 months of life, along with three nutritional indicators (length for age and weight and weight/length ratio). Recent data from

Italy showed lower socio-economic levels to be associated with adverse perinatal outcomes, such as: prematurity, low birth weight, low Apgar scores and severe congenital anomalies [24]. However, there are no data in the literature that compare the impact of maternal education specifically among those mothers whose children had abnormal screening results. It is important to note that since 2011, the European Union has been trying to combat the absence of specific health policies for RDs, emphasizing the establishment of a comprehensive strategy for Member States to support equity in providing access to prevention, diagnosis and care for patients with RDs [2]. Despite the lack of specific national plans for RDs, several countries have been able to make significant progress for this group of pathologies. Although Uruguay does not have specific policies on RDs, the PNPNL-type programmes that are in practice have that function. Taiwan, Brazil, the United Kingdom and Germany have implemented similar types of neonatal screening programmes, with a very variable number of RDs that are identified through mandatory screening. As the RD scenario continues to evolve [25] differentially according to each local reality, the unification of organizations of patients and/or parents is key, both to develop best practices and to globalize the role of patients for the further development of programmes and policies. Regarding the surveillance of the diseases analysed in our study, very few registries of congenital anomalies in the world [26] include the mandatory notification about pathologies that are diagnosed by the neonatal screening programme, as RND CER does. In the US, the Utah registry began with a pilot plan to incorporate surveillance, specifically incorporating metabolic abnormalities that are identified by newborn screening [27]. In the Americas region, Colombia has recently added CH to its congenital anomaly monitoring programme [28]. As reported by Howell et al. [29], approximately 12,500 newborn children in the US are diagnosed with 1 of 29 pathologies in the uniform screening panel each year; the five most common diagnoses are 1) hearing loss, 2) primary CHT, 3) CF, 4) sickle cell disease and 5) MCADD. Uruguay also shares this order of frequency for the first three pathologies. In general, few studies in the literature have evaluated the epidemiological characteristics of those born with pathologies detected by NBS programmes as a group. Some authors [30] consider the epidemiology of

hearing loss in children and adolescents to be a field where there is a lack of standardization of information. As reported by Roberts et al., [31] there is very little information at the population level on epidemiological data that associate NBS diseases such as CH and congenital anomalies in general. The aforementioned study demonstrated a prevalence of 1.1% for congenital heart disease in newborns with CH, which coincides with our findings (1/89). The highest frequency in females was also coincident (56/87 vs 55/89 in our study). Despite the advances in health reform in Uruguay [32-33], these results demonstrate that greater efforts should be devoted to improving maternal education, prenatal care and primary prevention of congenital anomalies. Full knowledge of this group of diseases will allow the occurrence of cases to be monitored over time and will allow actions to be taken to improve health policies based on the health needs of the population.

Conclusion

This study allowed the evaluation of the characteristics of the newborn population with pathological screening in Uruguay, which is an unprecedented study in a country with epidemiological focus; 399 cases of anomalies that can be significantly modified by early treatment were detected reinforcing the importance of PNPNL. As discussed by Howells et al. [29], the transmission of information from clinical services to the health system is key to the adequate follow-up and management of this patient group. There is sufficient evidence regarding national and international regulations that can be used to support the development of public policies related to disability and congenital anomalies. This study approaches a systematic study that allows this same methodology to be extended to evaluate other more prevalent congenital anomalies. The findings still open new questions, for which several lines of research can be developed. Finally, this work focuses on health care for congenital anomalies in Uruguay, starting from those included in the mandatory neonatal investigation, and on the importance of epidemiological surveillance for this group of pathologies.

Acknowledgements

Dr Larrandaburu holds a PHD scholarship from CAPES (Brazilian Ministry of Education).

Carina Viejo, Demography Magister for the valuable help in the treatment of birth certificate databases. Team of vital statistics of Ministry of Public Health of Uruguay.

Miguel Alegretti, Medical Epidemiologist for the elaboration of the epidemiological maps presented in this article.

Health Surveillance Team, Department of Epidemiology of the Ministry of Public Health of Uruguay.

Funding

Not applicable

Availability of data and material:

The datasets generated and during the current study are available at the Vital Statistics and the National Registry of Congenital Anomalies and Rare Diseases (RND CER) of the Ministry of Public Health of Uruguay (www.msp.gub.uy)

Abbreviations

ASSE- Administration of State Health Services

BPS-Social Insurance Bank

CAH- Congenital Adrenal Hyperplasia

CAs -Congenital Anomalies

CF- Cystic Fibrosis

CH- Congenital Hypothyroidism

CHL- Congenital Hearing Loss

CI- Confidence Interval

ICD-10-Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision

MCADD-Medium Chain Acyl-Coa Dehydrogenase Deficiency

NBS- Newborn Screening

PKU- Phenylketonuria

PNPNL- The National Newborn and Infant Screening Programme (*Programa Nacional de Pesquisa Neonatal y del Lactante*)

RNDCER-National Registry for Birth Defect and Rare Diseases

RDs-Rare Diseases

Authors' contributions

ML conceived the idea to write the paper. ML, MTS and LS-F wrote a draft version. The all co-authors of this research critically reviewed the draft and provided suggestions for improvement. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate: This project was approved by the Research Ethics Committee under Opinion Number: 1.302.274. Platform Brazil <http://www.comite.iesc.ufrgs.br/>.

Consent for publication.

Not applicable

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' information

Mariela Larrandaburu, Email: mlarrandaburu@msp.gub.uy

Fernanda Sales Luiz Vianna, Email: fsvianna@gmail.com

Karina Griot, Email: kgriot@msp.gub.uy

Cecilia Queijo, Email: cqueijo@bps.gub.uy

Gabriela Monzón, Email: gabim25@hotmail.com

Cecilia Ugarte, Email: ugartececilia@gmail.com

Luis Nacul, Email: luis.nacul@lshtm.org.uk

Lavinia Schuler-Faccini: lavinia.faccini@ufrgs.br.

Maria Teresa Vieira Sanseverino: Email: msanseverino@hcpa.edu.br

References

1. European Commission Public Health Position Statement on Rare Diseases and Orphan Drugs (2014) EC regulation on orphan medicinal products.
http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy/index_en.htm.
Accessed 15 April 2017.
2. Evangelista T, Hedley V, Atalaia A, Johnson M, Lynn S, Le Cam Y, Bushby K. The context for the thematic grouping of rare diseases to facilitate the establishment of European Reference Networks. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2016, 11: 17.
<http://dx.doi.org/10.1186/s13023-016-0398-y>
3. Kancherla V, Oakley GP Jr, Brent RL (2014). Urgent global opportunities to prevent birth defects. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 19 (2014) 153e160.
4. Christianson A, Howson C, Modell B (2006). *Global Report on Birth Defects. The Hidden Toll Of Dying and Disabled Children*. March of Dimes Birth Defects Foundation. White Plains.
<https://www.marchofdimes.org/global-report-on-birth-defects-the-hidden-toll-of-dying-and-disabled-children-full-report.pdf>. Accessed 15 April 2017.
5. Howson CP, Christianson A, Modell B (2008). *Controlling Birth Defects: Reducing the Hidden Toll of Dying and Disabled Children in Low-Income Countries*, Disease Control Priorities Project. Accessed 30 April 2017 <http://www.marchofdimes.org/materials/partner->

controlling-birth-defects-reducing-hidden-toll-of-dying-children-low-income-countries.pdf. Accessed 30 Set 2017

6. Victora CG, Aquino EM, Leal MC, Monteiro CA, Barros FC, Szwarcwald CL (2011). Maternal and child health in Brazil: progress and challenges. *Lancet*; 377: 1863–76.
7. Larrandaburu M, Noble A, Olivera Z (2013): Plan Integral de Defectos Congénitos y Enfermedades Raras, Ministerio de Salud Pública. Accessed 5 Jun 2017
http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/DOCUMENTO%20MARCO%20PIDCER.pdf
8. Padilla CD, Therrell BL Jr; Working Group of the Asia Pacific Society for Human Genetics. Consolidating Newborn Screening Efforts in the Asia Pacific Region: Networking and shared education. *J Community Genet.* 2012 Jan;3(1):35-45. Doi: 10.1007/s12687-011-0076-7. Epub 2012 Jan 21.
9. Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJ, Adams J. Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin Perinatol.* 2015 Apr;39(3):171-87. doi: 10.1053/j.semperi.2015.03.002.
10. Larrandaburu M, Matte U, Noble A, Olivera Z, Sanseverino MT, Nacul L, Schuler-Faccini L (2015). Ethics, Genetics and Public Policies in Uruguay: neonatal and infant screening as a paradigm. *J Community Genet.* 2015 Jul; 6(3): 241–249. PMID: PMC4524831.

11. Uruguay Ministry of Health. Vital Statistical 2017, <http://colo1.msp.gub.uy/redbin/RpWebEngine.exe/Portal?lang=esp>- Accessed 15 Oct 2017.
12. RND CER (2014). Registro Nacional de Defectos Congénitos y Enfermedades Raras. Available at http://www2.msp.gub.uy/uc_4896_1.html. Accessed 28 Set 2017.
13. List of Official ICD-10 Updates [Internet]. Geneva: World Health Organization; c2017 [cited 2017 set 30]. <http://www.who.int/classifications/icd/icd10updates/en/index.html>. Accessed 28 Set 2017.
14. Cristobal R, Oghalai JS. Hearing loss in children with very low birth weight: current review of epidemiology and pathophysiology. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 2008;93(6):F462-F468. doi:10.1136/adc.2007.124214.
15. Queiruga G, Lemes A, Ferolla C, Machado María, Queijo Cecilia, Garlo Paola, Parallada Gabriela (2010). *Pesquisa Neonatal: Lo que una Gota de Sangre Puede Prevenir*. Instituto de Seguridad Social. Primera Edición.
16. Queiruga G, Vázquez J, Garlo P, Franca K, Soria A, Pacheco A, Corbo L (2013). Hipotiroidismo congénito, un tema vigente. ¿Qué pasa con prematuros y gemelares?. Arch. Pediatr. Urug. vol.84 no.4.
17. Sommerburg O, Krulisova V, Hammermann J, Lindnere M, Stahl M, Muckenthaler M, Kohlmüller D, Happich M, Kulozik AE, Votava F, Balascakova M, Skalicka V, Stopsack M, Gahr M, Milan Macek Jr M, Mall M, Hoffmann GF. Comparison of different IRT-PAP protocols to

- screen newborns for cystic fibrosis in three central European populations/*Journal of Cystic Fibrosis* 13 (2014) 15–23.
18. Orphanet. <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=ES>. Accessed 15 Set 2017.
19. Hidalgo P, Bengochea M, Abilleira D, Cabrera A, Alvarez I (2005) Genetic Admixture Estimate in the Uruguayan Population Based on the Loci LDLR, GYPA, HBGG, GC and D7S8. *Int J Hum Genet* 5:217-222.
20. Organización Panamericana de la Salud. Indicadores básicos 2014 [Internet]. Washington, DC: OPS; 2014 [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=27300&Itemid=270&lang=es]. Accessed 30 Set 2017.
21. Aristimuño A (2009) El abandono de los estudios del nivel medio en Uruguay: un problema complejo y persistente. *Revista Iberoamericana sobre Calidad, Eficacia y Cambio en Educación* Volumen 7, Número 4.
22. Desai S, Alva S (1998). Maternal education and child health: is there a strong causal relationship? *Demography*. Feb;35(1):71-81.
23. Victora CG, Huttly SR, Barros FC, Lombardi C, Vaughan JP (1992) Maternal education in relation to early and late child health outcomes: findings from a Brazilian cohort study. *Soc Sci Med*. 1992 Apr;34(8):899-905.
24. Cantarutti A, Franchi M, Monzio M, Compagnoni MM, Merlino L, Giovanni C. (2017). Mother's education and the risk of several

neonatal outcomes: an evidence from an Italian population-based study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. Jul 12;17(1):221-231(2017). DOI 10.1186/s12884-017-1418-1

25. Dharssi S, Wong-Rieger D, Harold M, Terry S. (2017). Review of 11 national policies for rare diseases in the context of key patient needs. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Mar 31;12(1):63. doi: 10.1186/s13023-017-0618-0.

26. Erickson JD. The International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems: Past, present and future. *Int J Risk Saf Med*. 1991;2(5):239-48. doi: 10.3233/JRS-1991-2502.

27. International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (ICBD). <http://www.icbdsr.org/programme-description/> Accessed 15 Set 2017.

28. Colombia. Instituto Nacional de Salud. INS. Dirección de Vigilancia y análisis del riesgo en Salud Pública. (2015). Taller En el contexto de los defectos congénitos, desde la Vigilancia de las Enfermedades Crónicas No Transmisibles, énfasis en hipotiroidismo para EAPB. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INS/congenitas-en-vigilancia-eps.pdf>. Accessed 15 Set 2017.

29. Howell RR, Terry S, Tait VF, Olney R, Hinton C F, Eichwald J, Cuthbert C, Popovic T, Glidewell J. CDC Grand Rounds: Newborn Screening and Improved Outcomes. *MMWR Weekly/Vol. 61/No. 21/2012*.

30. Mehra S, Eavey RD, Keamy DG, The epidemiology of hearing impairment in the United States: Newborns, children, and

adolescents. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* (2009) 140, 461-472.

31. Roberts HE, Moore CA, Fernhoff PM, Brown AL, Khoury MJ. Population Study of Congenital Hypothyroidism and Associated Birth Defects, Atlanta, 1979–1992. *American Journal of Medical Genetics* 71:29–32 (1997).

32. González T, Olesker D, Oreggioni I e col. (2009). La Construcción del Sistema Nacional Integrado de Salud 2005-2009: http://www.psico.edu.uy/sites/default/files/cursos/nas_la_construccion.pdf- Accessed 25 Set 2017.

33. Aran D, Laca H. The health system of Uruguay. *Salud Publica Mex* 2013; 53 suppl 2:S265-S274.

Supplement Material

Table S1: Distribution by birth department of cases diagnosed by PNPNL in Uruguay between Januaryst 1 2010 and December 31st 2014.

DEPARMENT OF BIRTH	TOTAL BIRTH	CHL	CH	CF	CAH	PKU	MCADD	ABNORMAL NBS
Montevideo	126,041	126	34	14	7	5	3	189
Canelones	12,306	6	2	2	-	-	-	10
Maldonado	12,185	14	4	2	1	-	-	21
Salto	11,248	3	4	2	1	-	-	10
Paysandú	8519	2	4	1	1	1	-	9
Rivera	8140	6	5	2	-	-	-	13
Colonia	7604	4	13	2	-	1	-	20
Tacuarembó	6352	4	2	1	-	2	-	9
Cerro Largo	6223	3	3	-	-	3	-	9
Soriano	5876	7	4	-	-	-	-	11
Artigas	5651	20	2	-	1	-	-	23
Rocha	4742	4	2	1	-	-	-	7
San Jose	4464	4	-	1	1	-	-	6
Río Negro	3940	7	1	-	-	-	-	8
Florida	3842	6	-	-	1	-	-	7
Durazno	3767	3	3	-	-	-	-	6
Treinta y Tres	3416	4	2	-	-	-	-	6
Lavalleja	2987	4	3	-	1	-	-	8
Flores	1688	1	-	-	-	-	-	1
Total	239,240	251	89	29	14	13	3	399

Legend: PNPNL: National Newborn and Infant Screening Programme, CHL: congenital hearing loss, CH: congenital hypothyroidism, CF: cystic fibrosis (CF), CAH: congenital adrenal hyperplasia, PKU: phenylketonuria; MCADD: medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency

Table S2:

Comparison of gestational age at first prenatal care visit in newborns affected detected by PNPNL

Gestational age (weeks)	CHL		CH		CF		CAH		PKU		MCADD		TOTAL	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
5 - 12	130	(58)	59	(66)	23	82	7	70	9	70	2	67	157,708	66
13-26	72	(32)	24	(7)	3	11	3	30	2	15	1	33	63824	27
27-42	11	(5)	3	(4)	2	7	-	-	2	15	-	-	8043	3
Uncontrolled pregnancy	12	(5)	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-	3870	2

Legend: PNPNL: CHL: congenital hearing loss, CH: congenital hypothyroidism, CF: cystic fibrosis (CF), CAH: congenital adrenal hyperplasia, PKU: phenylketonuria; MCADD: medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency

Table S3: Congenital hearing loss detected by PNPNL in Uruguay and reported to RND CER (2010-2014)

Syndromic and other abnormal findings	Number Cases	Type	Age at Death (days)
Congenital Hydrocephalus	3	SHLB	-
Extreme Congenital Hydrocephalus and porencephaly (Congenital cerebral cysts)	1	SHLU	521
Hydranencephaly	1	SHLB	134
Other reduction deformities of brain: Frontal hipoplasia	1	SHLB	-
Microcephaly	1	SHLB	-
Autism (without more specifications)	1	SHLB	-
Twin pregnancy, severe prematurity, connatal infection.	1	SHLB	16
Congenital Toxoplasmosis	1	SHLB	-
Severe microtia and congenital atresia of external auditory canal	1	SHLB	-
Down Syndrome	4	SHLB	260 (*)
Waardenburg Syndrome (WS)	1	SHLB	-
WS, type IV (with Hirschsprung Disease); Criptorquidia unilateral	1	SHLU	
Mucopolysaccharidosis Type I	1	SHLB	525
CHARGE Association	1	SHLB	-
Williams Syndrome	1	SHLB	-
Non Syndromic	229	SHLB, SHLU	-

Legend: SHLB: Sensorineural hearing loss bilateral (ICD-10 H90.3); SHLU: Sensorineural hearing loss unilateral with unrestricted hearing on the contralateral side (ICD-10 H90.4); (*) one Down Syndrome with congenital heart disease. CHARGE (Coloboma of the eye, Heart defects, Atresia of the choanae, Retardation of growth and development, and Ear abnormalities and deafness); -Not applicable. Total birth between 2010-2014: 239,240

CAPITULO VI- ARTIGO 3

Health needs assesment for frequenties congenital anomalies in Uruguay

Avaliação das necessidades de saúde para anomalias congênitas frequentes no Uruguai

Autores: Mariela Larrandaburu, Fernanda Sales Luiz Vianna, Karina Griot, Luiz Nacul, Maria Teresa Vieira Sanseverino, Lavinia Schuler-Faccini

1. Mariela Larrandaburu: Post-Graduate Program in Genetics and Molecular Biology, Federal University of Rio Grande do Sul (Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS), Porto Alegre, Brazil; Ministry of Health, Montevideo, Uruguay; mlarrandaburu@msp.gub.uy
2. Fernanda Sales Luiz Vianna Post-Graduate Program in Genetics and Molecular Biology, Federal University of Rio Grande do Sul (Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS), Porto Alegre, Brazil; fslvianna@gmail.com
3. Luis Nacul: London School of Hygiene and Tropical Medicine School (LSHTM); United Kindom, luis.nacul@lshtm.org.uk
4. Lavinia Schuler-Faccini: Genetics Department, Federal University of Rio Grande do Sul (Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS), Porto Alegre, Brazil; INAGEMP – National Institute of Population Medical Genetics, Medical Genetics Service, Clinics Hospital of Porto Alegre (Hospital de Clínicas de Porto Alegre), Porto Alegre, Brazil; lavinia.faccini@ufrgs.br.
5. Maria Teresa Vieira Sanseverino: Medical Genetics Service, Clinics Hospital of Porto Alegre (Hospital de Clínicas de Porto Alegre), Medical School, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (Pontificia Universidade Catolica do Rio Grande do Sul - PUCRS), Porto Alegre, Brazil; msanseverino@hcpa.edu.br

Autor correspondente:

Lavinia Schuler-Faccini

RESUMO

Os defeitos congênitos são um problema global, mas seu impacto na infância, na mortalidade infantil e na incapacidade é especialmente grave em países de baixa e média renda. Em nosso país, as anomalias congênitas e a prematuridade são as principais causas de mortalidade infantil há mais de três décadas, bem como a mortalidade prematura em outras fases da vida, Objetivo: Analisar a necessidade de saúde das três anomalias mais frequentes no Uruguai. Estudar a prevalência destas anomalias tanto em nascidos vivos como em óbitos fetais no período de 2011 a 2014 e avaliar possíveis fatores associados às anomalias comparados com a população geral.

Métodos: Coleta de dados do Registro Nacional de defeitos Congênitos e Doenças Raras (RND CER), no período de 2011 a 2014, no Uruguai assim como também das estatísticas vitais. As variáveis analisadas foram: duração e tipo de gestação, idade materna, peso, depressão neonatal e sexo do recém-nascido. A avaliação das necessidades foi realizada utilizando-se um “*toolkit*” desenvolvido pela Public Health Genetics Foundation em Cambridge, UK.

Resultados: Determinou-se que entre 2011 e 2014, 40% dos óbitos fetais (OF) e 46% dos nascidos vivos (NV), notificados ao RND CER, corresponderam a cardiopatias congênitas (CC), Síndrome de Down (SD) e defeitos do tubo neural (DTN- anencefalia, encefalocele e espinha bífida). Este grupo representou 0,42% (813/192.090) do total de NV e 2,62% (35/1334) dos OF. A prevalência destas entidades por 10.000 nascimentos foi: CC 38,52 (95% IC= 35-41) e 149,93 (95% IC = 0,92-122); para SD 3,6 (95% IC = 2,8-4,6) e 7,5 (95% IC = 2-27,6), para DTN 2,1 (95% IC = 1,5-2,8) e 127,4 (95% IC = 0,74-194,0) em NV e OF, respectivamente. O principal fator de risco relacionado com as anomalias selecionadas foi a idade materna avançada para a SD. Os desfechos fortemente associados para as três anomalias estudadas foram: prematuridade, depressão neonatal e baixo peso ao nascimento.

Conclusões: As anomalias congênitas são uma causa relevante de morbimortalidade no período neonatal e infantil plausíveis de prevenção. O diagnóstico precoce é crítico para o planejamento das disponibilidades de recursos dos serviços de saúde especializados. Os resultados aqui

apresentados poderão ser empregados como linha de base para medir o impacto das ações que o Ministério de Saúde de Uruguai esta desenvolvendo para a obtenção dos objetivos sanitários nacionais.

Palavras-chave: Anomalias congênitas, prevalência, prevenção de anomalias congênitas, nascidos vivos, óbito fetais, avaliação das necessidades de saúde.

Introdução

A melhoria das condições socioeconômicas no Uruguai e o desenvolvimento de políticas inclusivas (Banco Mundial, 2017) refletem-se em melhores indicadores de saúde materno-infantil, com drástica redução da mortalidade infantil (MI) e perinatal. No entanto, as malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas (MDAC) representam cerca de 3% da MI, valores que se mantiveram praticamente constantes nas últimas três décadas. Eles explicam entre 20% e 25% das mortes em crianças menores de 1 ano (Figura 1). Em maio de 2010, a Organização Mundial da Saúde (OMS) em sua 63^a. Assembleia Mundial de Saúde (AMS) aprovou uma resolução que pede aos Estados membros "prevenir defeitos congênitos, implementar programas de triagem e de vigilância de anomalias congênitas, fornecer suporte contínuo e cuidados a crianças com defeitos congênitos, bem como a suas famílias." (OMS, 2010). A Public Health Genetics Foundation em Cambridge, UK (PHG), respondeu à dita resolução criando o Programa *Born Healthy* e desenvolvendo o "toolkit" (PHG, 2017, INAGEMP, 2017). Trata-se de um conjunto de ferramentas versáteis, concebidas para ajudar na tomada de decisões baseadas em evidência relativas a doenças congênitas, objetivando o desenvolvimento de serviços eficazes para o cuidado e a prevenção dessas condições (Nacul et al, 2013; <http://www.bornhealthy.org/br.toolkit.bornhealthy/br-pt.htm>). Já existe ampla evidência da aplicação da ferramenta na abordagem destes problemas (Groisman et al, 2013; Christianson, 2013; Schuler-Faccini et al, 2014). Como referido por Darmstadt et al (2016) a Sétima Conferência Internacional sobre Defeitos Congênitos e Deficiências nos países em desenvolvimento (ICBD) na Tanzânia, em 2015, foi uma oportunidade crucial para dar seguimento as resoluções da 63^a AMS em conjunto com o recém-lançados Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) pela Organização das Nações Unidas (ONU), ODS, 2015. Construir consenso e compromisso para prevenção acelerada das anomalias congênitas e melhoria dos cuidados das crianças afetadas em países de baixa e média renda, é a chave para poder avançar. Neste contexto a epidemia de microcefalia por vírus zika no Brasil em

2015/2016, colocou na agenda internacional novamente a relevância das anomalias congênitas em geral, e a necessidade de gerar capacidades para dar respostas epidemiológicas e sanitárias adequadas (Larrandaburu et al, 2017).

Nem todas as anomalias congênitas têm a mesma frequência e importância epidemiológica, médica e social. Consideradas globalmente, cinco são as mais frequentes e representam aproximadamente 25% de todas elas: doença cardíaca congênita (DCC), defeitos do tubo neural (DTN), síndrome de Down (SD), hemoglobinopatias e deficiência de 6-fosfato desidrogenase (6PDH) (Howson et al, 2008). Para o propósito deste artigo, consideraremos somente as três primeiras, para as quais existem conhecidas medidas de prevenção, primária, secundária e terciária, que de não aplicarse podem levar a deficiência congênita. É importante salientar que no Uruguai não existem antecedentes de triagem neonatal para a detecção da deficiência de 6 fosfato desidrogenase (6PDH) (Therrell et al, 2015), nem para os distúrbios de hemoglobina, que são parte de um plano piloto do PNPN a partir de dezembro de 2012 (Larrandaburu et al, 2015).

Medidas de prevenção primária de anomalias congênitas: Existem medidas de prevenção primária para anomalias congênitas bem estabelecidas, como a vacinação contra a rubéola, controle do diabetes materno, e da exposição gestacional a teratógenos conhecidos (drogas antiepilépticas, isotretinoína, lítio), evitar o contacto com o vírus da gripe, doenças febris (Dolk et al, 2011), e outras doenças maternas transmissíveis como toxoplasmose, sífilis, citomegalovírus, vírus Zika. A evidência de que a obesidade e o ganho de peso aumentam o risco ainda está em debate (Brite et al, 2014). Existe ampla e categórica documentação, na literatura que confirma que o uso preconcepcional do ácido fólico, por suplementação ou por fortificação reduz significativamente os casos de DTN ao redor do mundo (Lopez Camelo et al, 2010; Orioli et al, 2011, Nazer et al, 2013, Czeizel, et al, 2013). Entretanto, ainda é controverso o efeito protetor desta vitamina para as cardiopatias congênitas (Bailey & Berry, 2005; Ionescu-ITTU, 2009; Czeizel, et al, 2013 e 2015; Leirgul 2014).

Doença Cardíaca Congênita: As cardiopatias congênitas (CC) representam as anomalias congênitas mais comuns presentes ao nascimento. Sua prevalência varia de 5 a 10 por 1.000 nascidos vivos (Liergul, et al, 2014). Alguns fatores podem influenciá-la como: a idade materna (associada a anomalias cromossômicas) e nutrição materna (por deficiência de folatos). O fenótipo das CC é muito variável desde pequenas lesões sem significado clínico até condições graves. Estas últimas requerem cuidados de saúde específicos e podem comprometer a capacidade física e expectativa de vida dos recém nascidos afetados pois estarão presentes ao longo de sua vida (Liergul, et al, 2014). Aproximadamente 50% dos recém-nascidos com CC necessitam de cirurgia imediatamente após o nascimento, outros podem precisá-la em algum momento durante a infância além de medicação cardiológica. (<http://www.bornhealthy.org/br.toolkit.bornhealthy/clinical-topics/1-chd/chd-background-BR.pdf>)

Síndrome de Down: A SD ou trissomia 21 ocorre quando o feto herda uma cópia extra do cromossomo 21 o que produz maior morbimortalidade a curto e longo prazo. As crianças com SD possuem deficiência cognitiva e física, que pode variar em gravidade dependendo do cuidado pós-natal. A maioria dos casos são por trissomia 21 livre (95%) e a idade materna avançada (>35 anos) é seu maior fator de risco. A prevalência ao nascimento varia globalmente entre 1-5/10.000 nascidos vivos (Orphanet, 2018). Ou mais frequentes 1,2-2,3/1000. (<http://www.bornhealthy.org/br.toolkit.bornhealthy/br-downs-pt.htm>).

Defeitos do Tubo Neural: Defeitos do tubo neural (DTN) são malformações congênitas do sistema nervoso central (SNC), produzidas pelo fechamento incompleto do tubo neural durante o período embrionário. Classificam-se em espinha bífida, encefalocele e anencefalia. Esta última é incompatível com a vida pós-natal. A maioria dos DTNs é isolada, mas também podem estar presentes frequentemente em algumas síndromes. A revisão sistemática realizada por Zaganjor et al. (2016) demonstra grande variabilidade ao redor do mundo nas estimativas de prevalência de 0,3-199,4 por 10.000 nascimentos. A

etiologia dos DTNs isolados é multifatorial, e a deficiência de folato materno é considerada o fator de risco mais importante. O risco de recorrência é de aproximadamente 4 a 5%. Alguns teratógenos podem aumentar o risco como o diabetes materno, o uso de ácido valproico ou carbamazepina na gestação. A assistência adequada perinatal, neonatal e neurocirúrgica reduz a mortalidade precoce associada aos DTNs. Os que sobrevivem podem não apresentar sequelas ou ter uma deficiência cognitiva e motora grave. (<http://www.bornhealthy.org/br.toolkit.bornhealthy/clinical-topics/8-ntd/ntd-background-BR.pdf>)

As estratégias mais adequadas para a avaliação das necessidades de saúde da população estão sintetizadas nas figuras 2, 3 e 4, relacionadas às CC, SD e DTN, apontando a redução da prevalência, da morbidade e da mortalidade, levando em consideração o curso de vida, o que permite visualizar o impacto das intervenções.

Material e Métodos

O presente trabalho utilizou o *toolkit* para avaliação de necessidades em saúde para anomalias congênitas da PHG Foundation (<http://www.bornhealthy.org/br.toolkit.bornhealthy/br-pt.htm>). Foram selecionadas as três anomalias congênitas consideradas mais frequentes no Uruguai.

Tratou-se de um estudo transversal descritivo dos nascimentos ocorridos no país entre o 1º de janeiro de 2011 até 31 de Dezembro de 2014, com dados disponíveis em duas fontes principais:

- a) Estatísticas Vitais do Ministério da Saúde do Uruguai (disponível em: <http://colo1.msp.gub.uy/redbin/RpWebEngine.exe/Portal?lang=esp>). As taxas de natalidade por Instituição e Departamento foram obtidas através de esse Sistema de Informação, o qual opera a través da Declaração de Nascido Vivo e Certidão de Óbito do Uruguai tanto em papel quanto eletrônica.
- b) Registro Nacional de Anomalias Congênitas e Doenças Raras (RND CER). Foram selecionadas as notificações ao RND CER, codificadas de acordo com a Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionado à

Saúde (CID-10) Capítulo 17: Malformações congênitas deformidades e anormalidades cromossômicas (Q00-Q99). Destes analisamos: a) Malformações Congênitas do Sistema Circulatório: Q20-Q28; b) Síndrome de Down: Q90; c) Defeitos do tubo neural: Q00: Anencefalia e malformações congênitas similares; Q01: encefalocele; Q05: espinha bífida.

As variáveis estudadas foram: a) idade gestacional; b) controle prenatal; c) duração da gestação em semanas; d) idade materna; e) peso ao nascimento; f) sexo; g) pontuação de Apgar; h) local do parto.

Resultados

O número total de nascidos no Uruguai no período de 2011 a 2014 foi de 193.154, sendo 191.820 vivos e 1334 óbitos fetais. Foram notificadas ao RND CER nesse período 1853 (0,96%) anomalias congênitas, das quais 1765 (0,92%) correspondem a nascidos vivos e 88 (6,6%) a óbitos fetais (Tabela 1).

Tabela 1: Distribuição do total de casos notificados ao RND CER entre 2011-2014 segundo condição de nascimento.

Ano	NV	OF	Total Nascimentos	NVM	OFM	Total Casos
2011	46.712	306	47.018	449	20	470
2012	48.059	317	48.376	455	16	471
2013	48.681	352	49.033	472	28	502
2014	48.368	359	48.727	389	24	415
TOTAL	191.820	1334	193.154	1765	88	1853
Percentagens de Anomalias Congênitas				0,92%	6,6 %	0.96%

Lenda: RND CER: Registo Nacional de Defeitos Congênitos e Doenças Raras;
 NV: Nascido vivo; OF: Óbito fetal; NVM: Nascido vivo malformado;
 OFM: Óbito fetal malformado.

A tabela 2 mostra o número total de casos reportados ao RND CER das anomalias selecionadas (CC, SD, DTN) de acordo com sua condição de nascimento. Este grupo representou 0,42% (813/192.090) do total de nascidos vivos e 2,62% (35/1334) dos óbitos fetais. A figura 2 ilustra como praticamente a metade, 46% (813/1765) das notificações recebidas de nascidos vivos no período analisado corresponderam com o grupo selecionado. Já para os óbitos malformados esta percentagem foi levemente inferior 40% (35/88).

Tabela 2: Distribuição das anomalias selecionadas de acordo ao desfecho perinatal notificadas ao RND CER entre 2011-2014

Tipos de Anomalias	Número de casos		
	NVM	OFM	TMS
Cardiopatia Congênita	702	20	722
Síndrome de Down	70	1	71
Defeitos do Tubo Neural	40	15	55
Total Selecionados	813	35	848
Total Nascimentos	191.280	1334	193.424

Lenda: NVM: Nascido vivo malformado; OFM: Óbito fetal malformado; TMS: Totais Malformados Selecionados.

Em relação à contribuição na mortalidade infantil das patologias selecionadas observou-se que as CC tiveram uma mortalidade de 17% (120/702), SD de 29% (20/70) e os DTN 30% (12/40). Apenas 14% (10/70) dos casos relatados de SD notificaram o resultado do estudo citogenético.

A prevalência destas entidades por 10.000 nascimentos estão mostradas na Tabela 3, com um valor de 38,52 (IC95%= 35-41), compreendendo todos recém-nascidos com CC e os com SD+CC. Para nascidos mortos com CC a frequência foi bem mais elevada em ambos os casos 149,93 (IC95%= 0,92-122) e 119 (IC95%= (0.75-182). Para SD foi de 3,6 (IC95%= 2,8-4,6) e 7,5 (IC95%= 2-27,6), para DTN 2,1 (IC95%= 1,5-2,8) e 127,4 (IC95%=0,74-194,0) em nascidos vivos e óbitos fetais. Finalmente as taxas globais das anomalias

selecionadas foram de 39,09 (IC95%=36-42), 3,67 (IC95%=2,9-4,6), 2,95 (IC95%=2,2-3,8), CC, SD e DTN respectivamente.

Na tabela 4 estão especificados alguns fatores de risco que podem estar associados às anomalias congênitas. A taxa de mães adolescentes foi bem menor nos casos com SD (7%) quando comparados com a população geral (17%) e as outras patologias analisadas (18% para CC e 20% para DTN). Já o contrário aconteceu com a idade materna avançada que foi de 56% dos casos com SD vs. 16% na população geral. O nascimento pré-termo foi comum nas anomalias selecionadas oscilando entre 20-33%, dobrando (CC) ou triplicando (SD e NTD) a frequência da população geral (9,1%). A frequência do baixo peso ao nascer (<2500gr) foi o dobro no grupo com CC, o triplo no grupo com DTN e quatro vezes a mais nos recém-nascidos com SD quando comparados com a população geral (7,9%). A depressão neonatal com o valor de APGAR (0-7) no primeiro minuto foi de 9,4 % para a população geral, 20%, 23,9 e 45% para CC, SD e DTN respectivamente. Já o APGAR aos 5 minutos foi de apenas 2,2% na população geral, 5,5%, 7,4% e 30% para CC, SD e DTN respectivamente.

Praticamente dois terços das mães dos recém-nascidos estudados tiveram seu primeiro controle pré-natal no primeiro trimestre, com exceção do grupo com DTN onde esta cifra foi um pouco inferior, em torno de 60%. Em relação ao lugar do parto 100% dos casos com DTN e 99,6% dos casos com CC, nasceram em uma instituição de saúde, cifra levemente inferior para os casos com SD (96%).

Nos casos com CC como SD a frequência para afetação do sexo masculino foi de 53 % (369) e 57% (40) respectivamente, superior ao observado na população geral 51% (98.191). Entretanto a preponderância para a afetação do sexo feminino para DTN foi bem marcante (60% dos casos) e 48,8% (93.558) no total da população.

Tabela 3: Prevalência das patologias mais frequentes no Uruguai 2011-2014

Tipos de Anomalias	Prevalência (X 10.000 nascimentos)								
	NVM	OFM	TMS	NVM	IC-95%	OFM	IC-95%	TMS	IC-95%
Cardiopatia Congênita (*)	740	20	760	38,52	(36-41)	119,94	(0.75-182)	39,09	(36-42)
Cardiopatia Congênita (**)	702	20	722	36,54	(8,2-9,5)	149,93	(0.92-122)	36,29	(34-39)
Síndrome de Down	70	1	71	3,6	(2,8-4,6)	7,50	(2,0-27.6)	3,67	(2,9-4,6)
Defeitos do Tubo Neural	40	17	57	2,1	(1,5-2,8)	127,44	(0.74-194.0)	2,95	(2,2-3,8)
Anencefalia	5	12	17	0,26	(0.08-0.61)	89,96	(0.47-157)	0,88	(0.51-1,41)
Mielomeningocele	34	5	39	1,8	(1,2-2,5)	37,48	(12-87)	2,02	(1,4-2,8)
Encefalocele	1	0	1	0.052	(0.001-0.29)	0,00	-	0,05	(0.001-2,88)

Lenda: NMV: Nascido vivo malformado; OFM: Óbito fetal malformado; TMS: Total; Malformados Seleccionados; IC: Intervalo de confiança. (*) Para o cálculo das prevalências foram incluídas todas as cardiopatias congênicas somado com 38 notificações com Síndrome de Down com cardiopatia congênita (o que corresponde a 54% do total da SD). (**) Inclui somente as cardiopatias sem Síndrome de Down.

Tabela 4: Presença de fatores de risco relacionados à mau resultado perinatal no Uruguai entre 2011-2014.

Indicadores de Saúde Perinatal em NV	Total de NV		NVM-CC		NVM-SD		NVM-DTN	
	%	N	%	n	%	n	%	n
Parto Domiciliar, outro local	1%	1918	0,4%	27	4%	2	0%	0
Mães adolescentes <20 anos	17,0%	32.236	18,0%	124	7,0%	5	20,0%	8
Mães de 35 ou mais anos	16,0%	30.207	19,0%	129	56,0%	39	5,0%	2
Sem controle pré-natal	1,4%	2616	2,0%	13	1,50%	1	SD	SD
1^{ra} consulta pré-natal no primeiro trimestre	69,0%	129.716	70,0%	468	70,6%	49	61,0%	23
Nascimento de pre-termo menor de 37sem	9,1%	17.446	20,0%	135	30,4%	21	32,5%	13
Peso ao nascer de menos de 1000 gr	0,5%	857	0,9%	6	0,0%	0	7,5%	3
Baixo peso ao nascer < 2500 gr	7,9%	15.114	18,0%	122	36,2%	25	27,5	11
Macrosomico peso ao nascer >4000gr	7,6%	14.628	8,0%	54	4,3	3	7,5	3
Apgar minuto 1 (0-7)	9,4%	18.086	20,0%	134	23,9%	16	45,0%	18
Apgar minuto 5 (0-7)	2,2%	4.155	5,8%	39	7,4%	5	30,0%	12
Sexo Ambiguo	0,2%	27	NA	NA	NA	NA	2,5%	1
Totales Nascimentos 2011-2014		191.820		702		70		40

Lenda: NM: Nascido vivo, NMV: Nascido vivo malformado; CC: Cardiopatia Congênita, SD: Síndrome de Down, DTN: Defeitos do Tubo Neural.

Discussão

A agenda 2030 dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) propõe reduzir as taxas de incapacidade e melhorar a qualidade de vida, e a sobrevivência dos recém-nascidos e crianças e diminuir o atual impacto emocional e econômico nos indivíduos afetados, em suas famílias e nas comunidades em que vivem. Portanto o objetivo global é “garantir vidas saudáveis e promover o bem-estar para todos, em todas as idades (ODS, 2015). Sem dúvida, o bem estar de todos inclui as pessoas e famílias com anomalias congênitas, doenças raras e deficiências. Portanto, o monitoramento da prevalência destas é fundamental para determinar o impacto das ações já estabelecidas ou de novas estratégias baseadas em evidências, ou de mudanças nos fatores de risco. De acordo com os dados do ECLAMC (Castilla & Orioli, 2004), a frequência de malformações congênitas identificadas ao nascimento variou entre 2 e 4%, nas diferentes maternidades que participaram do estudo entre 1968-2000 (Larrandaburu et al, 2003^{a-b}), o que demonstra uma provável subnotificação ao RND CER neste período 2011-2014 (0,92%).

Em relação às prevalências estimadas para as patologias estudadas observou-se serem similares aos dados da literatura para outros países (Liergul, et al, 2014; Zaganjor et al 2016; Orphanet, 2018). Porém estas cifras são muito abrangentes, portanto, é relevante para este grupo de patologias determinar o comportamento epidemiológico ao longo do tempo e gerar a própria linha de base, o que permitirá seu monitoramento. Se compararmos com dados do Uruguai previamente estabelecidos pelo ECLAMC publicados ou não, as prevalências gerais estimadas neste trabalho são mais baixas para DTN e SD y mais altas para CC. Castilla et al (2010) estabeleceram a linha de base para DTN e SD no Uruguai a partir de dados de três hospitais participantes do ECLAMC durante o ano 1999. Cujas prevalências ao nascimento foi de 16,15/10.000 e 8,08/10.000 respectivamente. Entretanto dados não publicados (López-Camelo & Larrandaburu) demonstraram uma prevalência ao nascimento para CC de 21,29 (IC95%=18,4-24,1) durante 1982-1998, 376 casos/177.051 nascimentos). Para

DTN o período de análise foi entre 1982-2000, 298 casos/204.669 nascimentos, prevalência 13,9 (IC95%= 11,7-16,1).

As diferenças de prevalências poderiam ser explicadas em forma diferente de acordo ao tipo de patologia. O incremento do diagnóstico de 45% para CC poderia ser explicado pela metodologia de recolecção de informação no ECLAMC. Este estudo inclui o dado somente até a alta hospitalar do recém-nascido, entretanto o RND CER não está limitado até a alta hospitalar, além do mais contempla toda a informação dos procedimentos médicos e cirúrgicos das cardiopatias congênitas independentemente da idade. Em relação ao SD e DTN a subnotificação, poderia explicar parcialmente essas diferenças. Com tudo a importante diminuição de 83%, com uma prevalência 4 vezes menor para os DTN, poderia ser explicada fundamentalmente pelo efeito da foliação das farinhas no Uruguai (Uruguay, 2006, Larrandaburu et al^b), já que os dados de ECLAMC são prévios à foliação das farinhas no país. Não existem dados publicados respeito ao diagnóstico pre-natal para Síndrome de Down e interrupção da gestação no Uruguai.

Em relação aos fatores de risco associados como idade materna avançada para SD, (Moorthie et al, 2017), os resultados demonstraram que o 16% da população das mães de 35 ou mais anos no Uruguai contribuíram com 56% dos recém nascidos com SD no período analisado, existindo uma tendência no Uruguai e no mundo das mulheres de adiar as gestações (Natahan et al, 2013).

A alta mortalidade para DTN dos casos notificados 30%, (12/40) foi similar ao achado por Blencowe et al. (2010) em países de baixa renda (29%). Praticamente a metade dos casos (5/12) foram anencefalias. Destas, somente dois solicitaram interrupção voluntária da gestação de acordo a legislação (Uruguay, 2012). A predileção pelo sexo feminino nos casos de DTN também um fato descrito previamente (Evans, 2012).

A prevenção primária pode ser difícil nestas patologias, pois geralmente quando a mulher fica sabendo que esta grávida o coração formou-se completamente e o tubo neural fechou-se. Sabe-se que uma percentagem importante de gestações não é planejada, por tanto o desenho e implementação de estratégias preventivas

em nível populacional como a fortificação das farinhas com folato e a vacinação parecem ser mais efetivas. Como referido por Mc Keating et al. (2015) as mulheres cuja primeira gravidez não foi planejada tem maior risco de repetir a mesma conduta nas gestações subsequentes.

O Toolkit propõe ações de acordo com o momento do ciclo de vida (Nacul et al, 2013) e fornece uma abordagem epidemiologicamente racional para o planejamento das ações de saúde. Tem como objetivo identificar programas, serviços, intervenções, oportunidades e recursos para melhorar os cuidados de saúde e estabelecer prioridades. Outros autores consideram que devem-se realizar esforços conjuntos para prevenção anomalias congênitas e doenças raras (Taruscio et al. 2014). Com esses critérios consideramos que no Uruguai é necessário apostar na educação para a saúde gerando programas que possam difundir as estratégias de prevenção baseadas nas evidências, y que permitam monitorar o impacto em longo prazo. Neste país recentemente incorporou-se a Oximetria de Pulso compulsória a todos os RN do país (Uruguay, 2018), dentro da Pesquisa Neonatal e do Lactante (PNPNL) (Larrandaburu et al, 2015). A linha de base gerada pelo presente trabalho permitirá medir o impacto desta nova estratégia aplicada.

Conclusão: Esta pesquisa determinou a prevalência no Uruguai de um grupo de patologias congênitas para as quais não se disponha de informação nacional publicada, e comprova o efeito benéfico da folação das farinhas a nível populacional. Reflete como esses resultados podem afetar o planejamento dos serviços de saúde. Recomenda uma sistemática de trabalho com foco epidemiológico e demonstra que existe evidencia suficiente em relação a normativas nacionais e internacionais que podem ser usadas como apoio para o desenvolvimento de políticas públicas relacionadas à deficiência e as anomalias congênitas. Finalmente visa ajudar a melhorar os cuidados de saúde no Uruguai, concentrando-se em algumas anomalias congênitas para as quais medidas de prevenção estão disponíveis. Salaria que envolver a cidadania nestas ações e indispensável para atingir os objetivos desejados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bailey LB, [Berry](#) RJ (2005). Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriage. The American Journal of Clinical Nutrition, Volume 81, Issue 5, 1 May 1213S–1217S, <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.5.1213>
2. Banco Mundial (2017). Uruguay panorama General. Disponível em <http://www.bancomundial.org/es/country/uruguay/overview>. Acessado 5 de maio de 2018.
3. Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. Int J Epidemiol 2010;39 Suppl 1:i110-i121.
4. Brite [J](#), [Laughon SK](#), [Troendle J](#), [Mills J](#) (2014). Maternal overweight and obesity and risk of congenital heart defects in offspring. [Int J Obes \(Lond\)](#). 2014 Jun;38(6):878-82. doi: 10.1038/ijo.2013.244.
5. Castilla E, Orioli IM. ECLAMC (2004). The Latin-American collaborative study of congenital malformations. Community Genet. 2004;7:76-94.
6. [Castilla EE](#), [Orioli IM](#), [Lopez-Camelo JS](#), [Dutra Mda G](#), [Nazer-Herrera J](#); Latin American Collaborative Study of Congenital Malformation (ECLAMC) (2003). Preliminary data on changes in neural tube defect prevalence rates after folic acid fortification in South America. [Am J Med Genet A](#). Dec 1;123A(2):123-8
7. Christianson A, Howson C, Modell B (2006). Global Report on Birth Defects. The Hidden Toll of Dying and Disabled Children. New York: March of Dimes Birth Defects Foundation. White Plains. Disponível em: <https://www.marchofdimes.org/global-report-on-birth-defects-the-hidden-toll-of-dying-and-disabled-children-full-report.pdf>. Acessado 13 de fevereiro de 2017.
8. Christianson [A](#), [Zimmern R](#), [Kristoffersson U](#), [Schmidtke J](#), [Kent A](#), [Raouf R](#), [Barreiro C](#), [Nippert I](#). (2013). Health needs assessment for medical genetic services for congenital disorders in middle- and low-income nations.

- [J Community Genet.](#) 2013 Jul;4(3):297-308. doi: 10.1007/s12687-013-0150-4. Epub 2013 Jun 23.
9. Czeizel A, Dudás I, Vereczkey A, Bánhidly F (2013). Folate Deficiency and Folic Acid Supplementation: The Prevention of Neural-Tube Defects and Congenital Heart Defects. *Nutrients* 5, 4760-4775; doi:10.3390/nu5114760.
 10. Czeizel AE, Vereczkey A, Szabó I (2015). Folic acid in pregnant women associated with reduced prevalence of severe congenital heart defects in their children: a national population-based case-control study. *Eur J Obstet Reprod Biol.* Oct; 193: 34-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.06.024. Epub 2015 Jul 9.
 11. [Darmstadt GL](#), [Howson CP](#), [Blencowe HK](#), [Christianson A](#), [Kent A](#), [Malherbe H](#), [Murray JC](#), [Padilla CD](#), [Walani SR](#) (2016). Prevention of Congenital Disorders and Care of Affected Children: A Consensus Statement. [JAMA Pediatr.](#) 2016 Aug 1;170(8):790-3. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.0388.
 12. Dolk H, Loane M, Garne E, a European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group (2011). Congenital Heart Defects in Europe Prevalence and Perinatal Mortality, 2000 to 2005. *Circulation.* 2011;123:841-849. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.958405>
 13. Evans J (2012). Comment on changes in sex ratio in neural tube defects since food fortification with folic acid: re "hypothesis: the female excess in cranial neural tube defects reflects an epigenetic drag of the inactivating X chromosome on the molecular mechanisms of neural tube fold elevation". [Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.](#) 2012 Nov; 94(11):958. doi: 10.1002/bdra.23090. Epub 2012 Nov 2.
 14. Groisman B, Liascovich R, Barbero P, Sowmiya A, Moorthie, Nacul L, Sagoo J (2013). *Community Genet* 4: 77. <https://doi.org/10.1007/s12687-012-0120-2>.
 15. Hannah B, Moorthie S, Darlison MW, Gibbons S Modell B, Congenital Disorders Expert Group (2018). Methods to estimate access to care and the

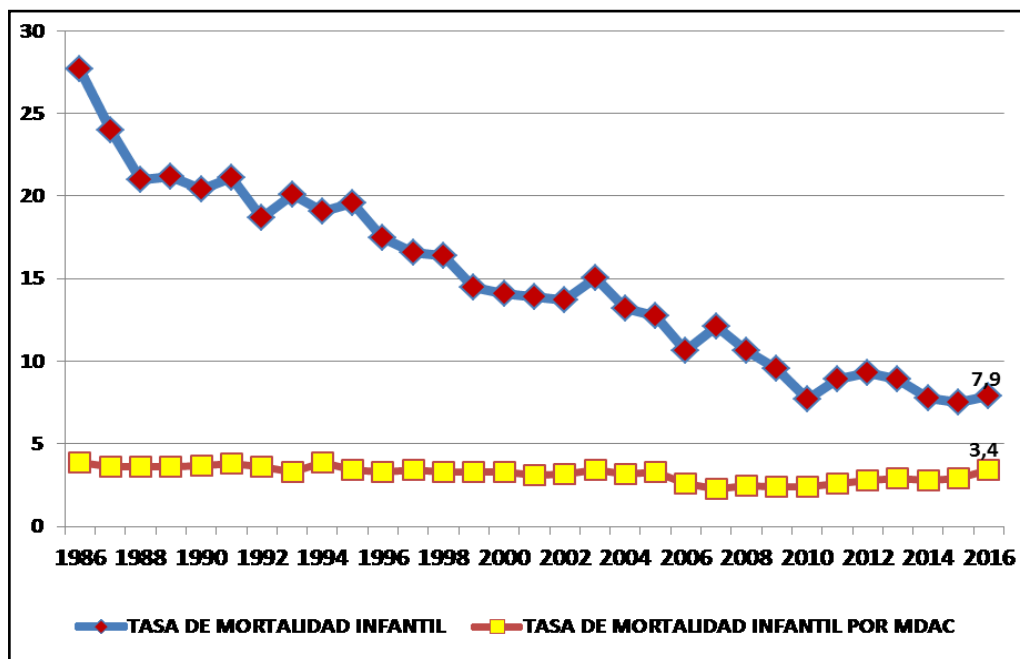
- effect of interventions on the outcomes of congenital disorders. *Journal of Community Genetics* <https://doi.org/10.1007/s12687-018-0359-3>.
16. Ionescu-Iltu R, Marelli AJ, Mackie AS, Pilote L (2009). Prevalence of severe congenital heart disease after folic acid fortification of grain products: time trend analysis in Quebec, Canada *BMJ* 2009; 338: b1673.
 17. Larrandaburu M, Vaglio A, Lemes A, Quadrelli R (2003^a). Defectos congénitos en Uruguay: Un abordaje epidemiológico. *Tendencias en Medicina*, Año XI (23):66-70.
 18. Larrandaburu M, Alonso J, Gutiérrez C (2003^b). Prevención Primaria de los defectos de tubo neural. En Uruguay es necesaria la fortificación de alimentos con folatos?. *Archivos de Ginecología y Obstetricia* Vol 41 (3) 107-111.
 19. Larrandaburu M, Noble A, Olivera Z (2013): Plan Integral de Defectos Congénitos y Enfermedades Raras, Ministerio de Salud Pública. Disponible en http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/DOCUMENTO%20MARCO%20PIDCER.pdf. Accesado 5 de abril de 2018.
 20. Larrandaburu M, Matte U, Noble A, Olivera Z, Sanseverino MT, Nacul L, Schuler-Faccini L (2015). Ethics, Genetics and Public Policies in Uruguay: neonatal and infant screening as a paradigm. *J Community Genet.* 2015 Jul; 6(3): 241–249. PMID: PMC4524831-
 21. Larrandaburu M, Vianna FSL, Anjos da Silva A, Nacul L, Sanseverino MT, Schuler-Faccini L (2017). Zika Virus Infection and Epidemiological Surveillance of Congenital Anomalies: An Opportunity for Regional Action. *Rev Panam Salud Publica.* 41:e174. doi: 10.26633/RPSP.2017.174.
 22. Leirgul E, T, [Brodwall](#) K, [Greve](#) G, [Holmstrøm](#) H, [Vollset](#) SE, [Grethe S](#), [Tel GSI](#), [Øyen](#) N (2014). Birth prevalence of congenital heart defects in Norway 1994-2009—A nationwide study. *American Heart Journal*, Volume 168, Issue 6, 956 – 964.
 23. López-Camelo JS, Castilla EE, Orioli IM (2010). Folic acid flour fortification: impact on the frequencies of 52 congenital anomaly types in three South

- American countries. American Journal of Medical Genetics Part A. 2010; 152: 2444–2458.
24. [McKeating A](#), [Crosby DA](#), [Collins M](#), [O'Higgins A](#), [McMahon L](#), [Turner MJ](#). A (2015). Longitudinal study of unplanned pregnancy in a maternity hospital setting. [Int J Gynaecol Obstet](#). 128(2):106-9. doi: 10.1016/j.ijgo.2014.08.012.
25. [Morris JK](#), [Garne E](#), [Wellesley D](#), [Addor MC](#), [Arriola L](#), [Barisic I](#), [Beres J](#), [Bianchi F](#), [Budd J](#), [Dias CM](#), [Gatt M](#), [Klungsoyr K](#), [Khoshnood B](#), [Latos-Bielenska A](#), [Mullaney C](#), [Nelen V](#), [Neville AJ](#), [O'Mahony M](#), [Queisser-Luft A](#), [Randrianaivo H](#), [Rankin J](#), [Rissmann A](#), [Rounding C](#), [Sipek A](#), [Stoianova S](#), [Tucker D](#), [de Walle H](#), [Yevtushok L](#), [Loane M](#), [Dolk H](#). (2014) Major congenital anomalies in babies born with Down syndrome: a EUROCAT population-based registry study. *Am J Med Genet A* 164A:2979–2986.
26. Moorthie S, Blencowe H, Darlison MW, Lawn JE, Mastroiacovo P, Morris JK, Modell B (2017). [An overview of concepts and approaches used in estimating the burden of congenital disorders globally](#). *Journal of Community Genetics*, 2017DOI: [10.1007/s12687-017-0335-3](#).
27. Nacul LC, Stewart A, Alberg C, Chowdhury S, Darlison MW, Grollman, C, Hall A, Modell B, Moorthie S, Sagoo GS, Burton H (2013). A Toolkit to assess health needs for congenital disorders in low- and middle-income countries: an instrument for public health action. *J Public Health* 36(2):243–250.
28. Nathan M (2014). ¿Hacia un régimen de fecundidad tardía? Un análisis de período y cohorte sobre la edad al primer hijo en Uruguay. Tesis de Maestría en Demografía y Estudios de Población Disponible: <http://cienciassociales.edu.uy/departamentodeeconomia/wp-content/uploads/sites/6/2015/10/Tesis-Maestr-%C2%A1a-N-%C2%A63.pdf> Acessado 12 de abril de 2018.
29. Nazer J, Cifuentes L. Resultados del Programa de Prevención de Defectos de Tubo Neural en Chile mediante la fortificación de la harina con ácido fólico: Período 2001–2010 (2013). *Revista Médica de Chile*. 2013; 141: 751–757.

30. ODS (2015). United Nations Department of Economic and Social Affairs. Sustainable development topics. Disponível em: <https://sustainabledevelopment.un.org/topics>. Acessado 15 de janeiro de 2018.
31. Organização Mundial da Saúde-OMS (2010). Resolução sobre defeitos de nascimento. Disponível em http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_10-sp.pdf. Acessado 30 de dezembro de 2017.
32. Orioli IM, Lima do Nascimento R, López-Camelo JS, Castilla EE (2011). Effects of folic acid fortification on spina bifida prevalence in Brazil. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*; 91: 831–835.
33. Organização Pan-Americana da Saúde. Indicadores básicos 2014 [Internet]. Washington, DC: OPAS; 2014 [[http://www.paho.org/hq/index.php? Opção = com_docman & task = doc_download & gid = 27300 & Itemid = 270 & lang = en](http://www.paho.org/hq/index.php?Opção=com_docman&task=doc_download&gid=27300&Itemid=270&lang=en)]. Acesado 30 Abril 2018.
34. RND CER- Registro Nacional de Defectos Congénitos y Enfermedades Raras. Disponível em: http://www2.msp.gub.uy/uc_4896_1.html. Acessado 28 Abril de 2018.
35. Schuler-Faccini L, Sanseverino MT, de Rocha Azevedo LM, Moorthie S, Alberg C, Chowdhury S, Sagoo GS, Burton H, Nacul LC (2014) Health needs assessment for congenital anomalies in middle-income countries: examining the case for neural tube defects in Brazil. *J Community Genet* 5(2):147–155.
36. [Taruscio D](#), [Arriola L](#), [Baldi F](#), [Barisic I](#), [Bermejo-Sánchez E](#), [Bianchi F](#), [Calzolari E](#), [Carbone P](#), [Curran R](#), [Garne E](#), [Gatt M](#), [Latos-Bieleńska A](#), [Khoshnood B](#), [Irgens L](#), [Mantovani A](#), [Martínez-Frías ML](#), [Neville A](#), [Rißmann A](#), [Ruggeri S](#), [Wellesley D](#), [Dolk H](#) (2014). European recommendations for primary prevention of congenital anomalies: a joined effort of EUROCAT and EUROPLAN projects to facilitate inclusion of this topic in the National Rare Disease Plans. [Public Health Genomics](#). 2014;17(2):115-23. doi: 10.1159/000360602.

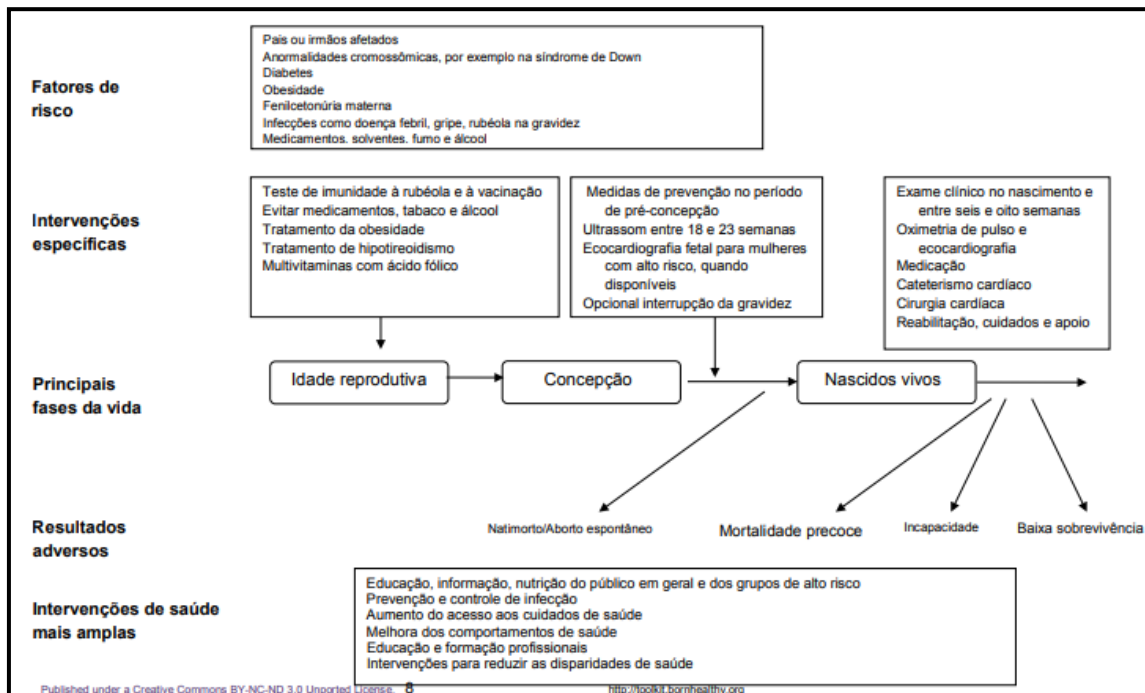
37. *Toolkit-Brasil*: disponível em: <http://www.bornhealthy.org/br.toolkit.bornhealthy/index.htm>. Consultado 5 de janeiro.
38. Uruguay (2006) Decreto Presidencial N°130/2006. Disponível em <http://www.impo.com.uy/bases/decretos/130-2006/1>. Acessado de 5 Maio de 2018.
39. Uruguay (2018) Decreto Presidencial N°30/2018. Disponível em <http://www.impo.com.uy/bases/decretos/30-2018/1>. Acessado de 5 Maio de 2018.
40. Zaganjor I, Sekkarie A, Tsang BL, Williams J, Razzaghi H, Mulinare J, Sniezek JE, Cannon MJ, Rosenthal, J (2016). Describing the prevalence of neural tube defects worldwide: A systematic literature review. *PLoS ONE*, 11(4). Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151586>. Acessado 5 de Maio de 2018.

Gráfico 1: Mortalidade infantil e anomalias congênitas no Uruguai 1986-2016



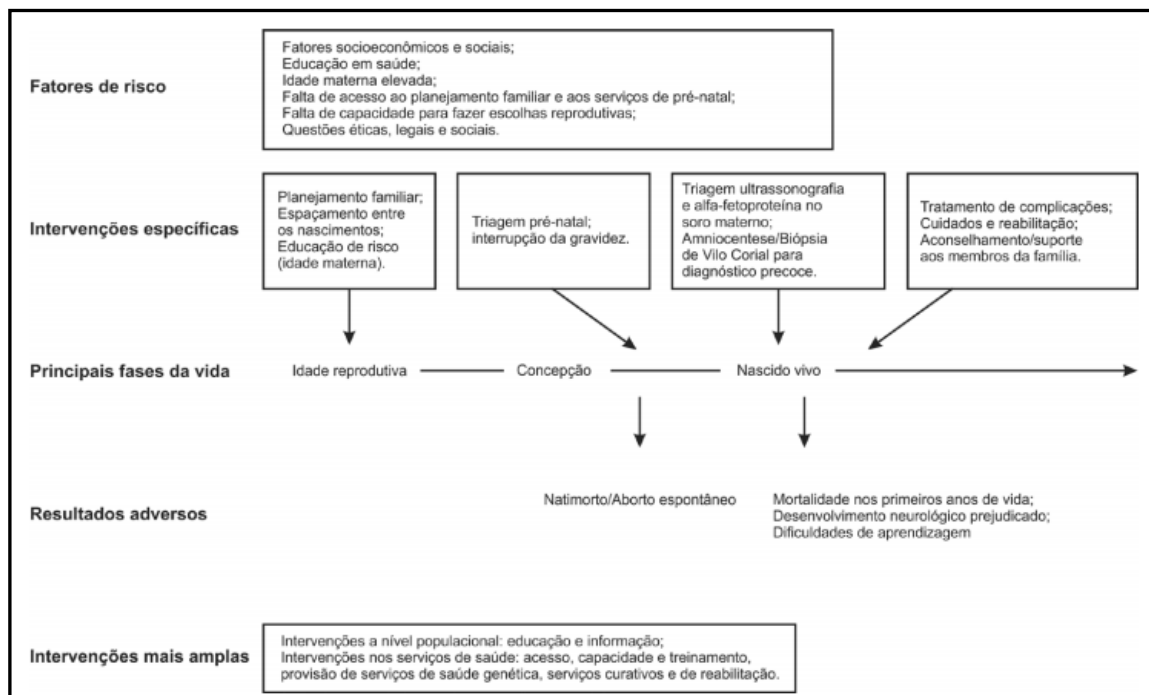
Fonte: Elaboração própria. Adaptada do Plano Integral de Defeitos Congênitos e Doenças Raras do MSP, Larrandaburu e col (2013).

Figura 2: Fluxograma de avaliação para cardiopatias congênitas



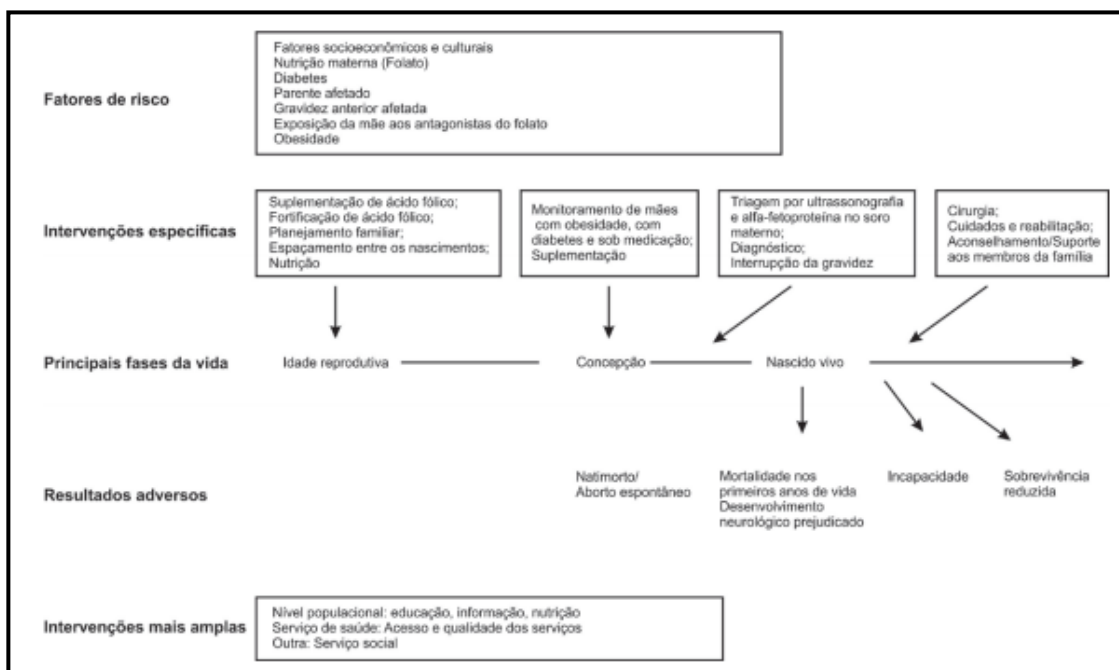
Fonte: <http://www.bornhealthy.org/br.toolkit.bornhealthy/br-chd-pt.htm>

Figura 3: Fluxograma de avaliação para Síndrome de Down



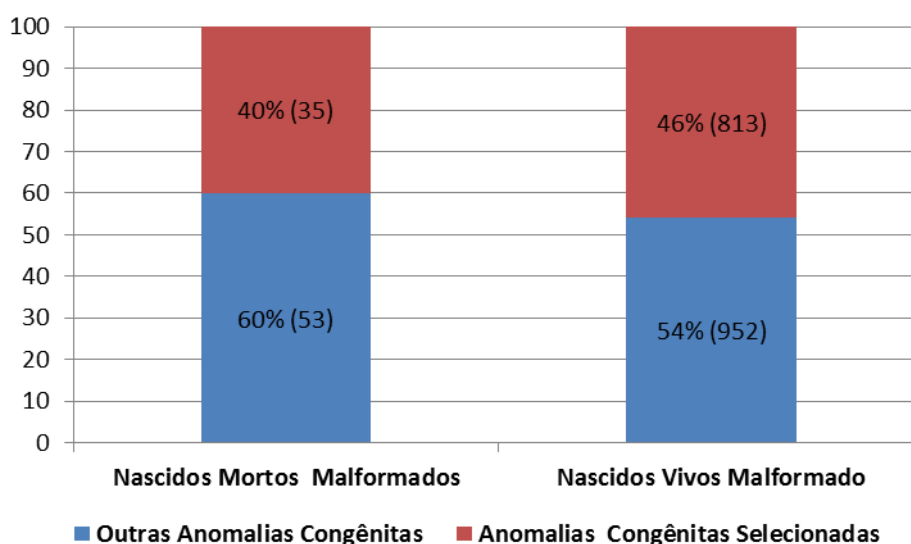
Fonte: <http://www.bornhealthy.org/br.toolkit.bornhealthy/br-downs-pt.htm>

Figura 4: Fluxograma de avaliação para Defeitos do Tubo Neural



Fonte: <http://www.bornhealthy.org/br.toolkit.bornhealthy/br-ntd-pt.htm>

Gráfico 2: Frequência do total das anomalias congênitas selecionadas notificadas ao RND CER, de acordo com a condição de nascimento entre 2011-2014.



CAPITULO VII- ARTIGO 4

Zika Virus Infection and Epidemiological Surveillance of Congenital Anomalies: An Opportunity for Regional Action. Rev Panam Salud Publica, 41. 2017.

OPINION AND ANALYSIS

ZIKA VIRUS INFECTION AND EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE OF CONGENITAL ANOMALIES: AN OPPORTUNITY FOR REGIONAL ACTION

Mariela Larrandaburu 1,2,3, Fernanda Sales Luiz Vianna 2,4, André Anjos da Silva 2,7, Luis Nacul 5, Maria Teresa Vieira Sanseverino 1,2,6, Lavínia Schuler-Faccini 1,2,

Affiliations

1 Post-Graduate Program in Genetics and Molecular Biology, Rio Grande do Sul Federal University (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

2 Porto Alegre Teratogen Information Service, Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

3 Ministry of Health, Montevideo, Uruguay

4 Post-Graduate Program in Epidemiology, Rio Grande do Sul Federal University (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

5 London School of Hygiene and Tropical Medicine School (LSHTM)

6 Medical School, Pontificia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)

7 Medical School UNIVATES University,

Corresponding Author:


Lavínia Schuler-Faccini

lschuler@hcpa.edu.br

ABSTRACT

The Zika virus (ZIKV) was identified in 1947 in the Zika forest in Uganda, but recently ZIKV has emerged as a public health threat. The first evidence of human infection occurred in 1952, in April 2007, the international community recognized the first outbreak in humans. The ZIKV outbreak in the Americas began in Brazil in 2015, and from the second half of 2015 onward, cases of newborns with microcephaly and eye abnormalities began to be reported. On February 1st, 2016, the World Health Organization (WHO) declared that the clusters of microcephaly cases and Guillain- Barré syndrome in areas affected by ZIKV constituted a Public Health Emergency of International Concern. Seldom there has been such vast production in the scientific literature in record time. In this report we discuss the impact of ZIKV infection in global health, the detection of microcephaly, the recognition of a clinical phenotype of ZIKV embryopathy, the epidemiological situation of ZIKV and Surveillance Systems of Congenital Anomalies in the Americas, and the public health importance and action. This is a unique opportunity to develop, strengthen, and improve the surveillance systems for congenital anomalies in the world, as well as the Teratogen Information Services, which will enable better understanding of new emerging teratogenic factors and the establishment of networks to monitor indicators of progress for each country. Health systems should prepare for this challenge and strengthen prevention measures for congenital anomalies. Furthermore, the fight against disease transmitting vectors must be reinforced with support of informed community and society.

Keywords: Zika virus, outbreak, microcephaly, Surveillance Systems of Congenital, Anomalies, Policy making, Health System

 This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 IGO License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. No modifications or commercial use of this article are permitted. In any reproduction of this article there should not be any suggestion that PAHO or this article endorse any specific organization or products. The use of the PAHO logo is not permitted. This notice should be preserved along with the article's original URL.
<http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34540/v41e1742017.pdf?sequence=1&isAllo wed=y>



Zika virus infection and congenital anomalies in the Americas: opportunities for regional action

Mariela Larrandaburu,¹
Fernanda Sales Luiz Vianna,¹
André Anjos da Silva,¹ Luis Nacul,²
Maria Teresa Vieira Sanseverino,¹
and Lavínia Schuler-Faccini¹

Suggested citation Larrandaburu M, Vianna FSL, Anjos-da-Silva A, Nacul L, Sanseverino MTV, and Schuler-Faccini L. Zika virus infection and congenital anomalies in the Americas: opportunities for regional action. *Rev Panam Salud Publica*. 2017;41:e174. doi: 10.26633/RPSP.2017.174.

ABSTRACT

The Zika virus (ZIKV) was identified in 1947 in the Zika forest in Uganda, but recently it has emerged as a public health threat. The first evidence of human infection occurred in 1952, but only in April 2007 was the first outbreak in humans recognized. In the Americas, a ZIKV outbreak began in Brazil in 2015, and from the second half of 2015 onward, a substantial number of newborns with severe microcephaly began to be reported to health authorities. In February 2016, the World Health Organization (WHO) declared that the clusters of microcephaly cases in areas affected by ZIKV constituted a Public Health Emergency of International Concern. Seldom has there been such a resultingly vast production of scientific literature in record time. In this report we discuss the impact of ZIKV infection during pregnancy, the diagnosis and surveillance of microcephaly, the recognition of a clinical phenotype of ZIKV congenital infection, and opportunities for public health action.

¹ Postgraduate Program in Genetics and Molecular Biology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. Send correspondence to Lavínia Schuler-Faccini, at lschuler@hcpa.edu.br

² London School of Hygiene and Tropical Medicine School, London, United Kingdom.

We consider this to be a unique opportunity for countries in the Region of the Americas to develop, strengthen, and improve surveillance systems for congenital anomalies and teratogen information services. Creating health needs assessment tools for low- and middle-income countries may help them to develop effective policies to ensure primary, secondary, and tertiary prevention measures for congenital anomalies. Such initiatives will be useful for ZIKV congenital syndrome control and also for having a much wider impact on a significant proportion of preventable and manageable congenital conditions.

Keywords Zika virus; microcephaly; epidemiological surveillance; Americas.

On 1 February 2016, the World Health Organization (WHO) declared that the clusters of microcephaly cases and other neurological disorders such as Guillain-Barré syndrome in some areas affected by Zika virus (ZIKV) constituted a Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) (1). "The increased prevalence of microcephaly at birth is particularly alarming, because it is a painful burden on the families and communities," pointed out WHO Director-General Margaret Chan (2).

The Zika virus was identified in the 1940s in the Zika forest in Uganda in monkeys. The first evidence of infection in humans occurred in 1952. Some five decades later, the international community recognized that the first ZIKV outbreak in humans had occurred in April 2007 in Yap, one of the states of the Federal States of Micronesia, in the Pacific Ocean. At that time, the transmission was reported in 10 other Pacific island countries and areas (3). In the Americas, the virus entered through Brazil, probably in 2013 (3). By November 2016, 48 countries in the Americas had reported autochthonous cases (4), with the *Aedes aegypti* mosquito being the most significant vector (5).

In this report we discuss the impact of ZIKV infection in pregnancy, the diagnosis and surveillance of microcephaly, the recognition of a clinical phenotype of ZIKV congenital infection, and opportunities for public health action in countries in the Americas.

HOW THE MICROCEPHALY OUTBREAK WAS DETECTED

In early 2015, Brazil's Ministry of Health began to receive reports of cases of an eruptive condition of unknown cause, especially in states in the Northeast

region (6), and by April 2015, ZIKV was detected in those patients (7). The clinical manifestations were mild, with many regressing spontaneously without any clinical intervention. From the second half of 2015 onward, cases of newborns with microcephaly (8) and eye abnormalities began to be reported (9).

Microcephaly is defined as a smaller than expected occipital-frontal head circumference (OFHC) for gender and gestational age. Since the growth of the cranium depends on the forces of the expanding brain, microcephaly is a measure of brain development. Measurement of newborn OFHC is a screening tool for detecting microcephaly independently from its cause. This condition is a clinical finding that can manifest in isolation or as part of different syndromes caused by genetics (genetic or chromosomal) or environmental factors.

In Brazil, between October 2015 and November 2016, 10 276 cases of microcephaly were reported in accordance with the definition of the Health Ministry's surveillance protocol, which includes newborns and fetal losses. Of these, 3 113 (30.3%) of the cases remain under investigation at the time of this manuscript submission, 2 189 cases (21.3%) have been confirmed for microcephaly and/or central nervous system abnormalities suggestive of congenital infection, and 4 974 cases were ruled out (10). In 2010, the Brazilian Live Birth Information System (SINASC) reported a prevalence of microcephaly in Brazilian newborns of 5.7 cases per 100 000 live births (11). However, according to the Latin American Network of Congenital Malformations (ECLAMC), in Brazil there had been no reliable data on microcephaly before the Brazilian epidemic, even for those cases considered to be severe. Thus, at this time, the focus on this anomaly could lead to overreporting and misdiagnosis (12).

CLINICAL PHENOTYPE AND THE RECOGNITION OF A NEW TERATOGENIC SYNDROME

In Brazil, by one year after the ZIKV outbreak, more the 1 500 cases of congenital microcephaly associated with maternal ZIKV infection had been described. The phenotype can be defined as an "embryo-fetal brain disruption sequence by the Zika virus" (EFDS-ZIKV). The phenotype involves severe cerebral lesions and a dysmorphic spectrum ranging from babies with mild/moderate to severe microcephaly secondary to the brain disruption sequence, and often neurological signs of cortical damage such as hypertonia and arthrogryposis (13).

Table 1 summarizes the clinical findings (from neuroimaging and pathology) from the reported cases, most of which were autochthonous infections in Brazil. Two reports are directed towards the neuroimaging findings, and two others have relevant information about the fetal postmortem findings. It is now acknowledged that microcephaly is perhaps only part of the spectrum of congenital ZIKV infection, where

some babies born without microcephaly have manifested neurological abnormalities only after the neonatal period (14).

EPIDEMIOLOGICAL SITUATION OF ZIKA VIRUS AND SURVEILLANCE SYSTEMS FOR CONGENITAL ANOMALIES IN THE AMERICAS

By November 2016, 48 countries/territories of the Americas had already confirmed cases of autochthonous ZIKV infection (increasing from 34 at the beginning of 2016). Besides Brazil (with more than 1 500 cases), 20 countries had reported congenital syndromes associated with Zika virus: Colombia (58 cases); the United States of America (31); Guatemala (15); French Guiana and Martinique (14 each); the Dominican Republic (10); Panama (5); El Salvador and Puerto Rico (4 each); Plurinational State of Bolivia (3); Costa Rica, Honduras, Paraguay, and Suriname (2 each); and Argentina, Canada, Grenada, Guadeloupe, Haiti, and Trinidad and Tobago (1 each).

Thirteen countries/territories in the Region of the Americas (Brazil, Colombia, the Dominican Republic, El Salvador, French Guiana, Guadeloupe, Guatemala, Honduras, Jamaica, Martinique, Puerto Rico, Suriname, and Venezuela) have reported an excess of Guillain-Barré syndrome (GBS), with at least one case involving laboratorial confirmation of ZIKV (5, 14). Before 2015, only 11 countries in the Americas had a surveillance system for congenital anomalies (SSCA): 5 in the Andean Region and Southern Cone (Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Uruguay), 3 in the Caribbean and Central America (Costa Rica, Cuba, Puerto Rico), and 3 in North America (Canada, Mexico, United States). After the ZIKV outbreak in 2015, 8 countries started an SSCA program: 3 in the Andean Region (Ecuador, Paraguay, Peru) and 5 in the Caribbean and Central America (Dominica, the Dominican Republic, El Salvador, Nicaragua, Panama).

Other modes of transmission, such as sex, blood transfusions, and organ transplants, may contribute (albeit on a much smaller scale) to the spread of the disease (15).

Table 2 summarizes the main characteristics of congenital anomaly surveillance systems, along with the baseline for microcephaly prevalence at birth in Latin America before the ZIKV epidemic in 2015. Brazil, for example, has had the nationwide Live Birth Information System (SINASC). The certificate of live birth is compulsory, and the presence of congenital anomalies must be registered on it. It was precisely this system that, despite its many weaknesses (mainly underreporting), enabled the confirmation of the microcephaly outbreak in Brazil, which had been initially notified by pediatric neurologists. Costa Rica and Uruguay have had population-based systems for the surveillance of congenital anomalies, while other countries have had hospital-based systems, one of which includes data from various South American countries.

TABLE 1. Clinical phenotype of Zika virus embryopathy in confirmed and suspected cases

Clinical, neuroimaging, and pathological findings	Published studies and case reports (no. of cases)										
	A (35)	B (3)	C (4)	D (1)	E (1)	F (2)	G (12)	H (4)	I (13)	J (23)	K (13)
Microcephaly	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	ND ^a
Corpus callosal anomaly	X	ND	X	ND	X	X	X	ND	X	X	X
Vermian anomaly	X	ND	X	ND	ND	X	ND	ND	ND	ND	ND
Variable ventricular dilatation	X	ND	X	X	X	X	X	ND	X	X	X
Cerebral calcifications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Brain atrophy	X	ND	ND	ND	X	X	ND	ND	ND	X	ND
Enlarged cisterna magna	X	ND	ND	ND	ND	X	ND	ND	ND	X	X
Hypoplasia of the brain stem and spinal cord	ND	ND	ND	X	ND	ND	ND	ND	ND	X	X
Neuronal migration disorders	X	ND	X	X	X	X	X	ND	X	X	ND
Variable gliosis	ND	ND	ND	ND	X	ND	ND	X	ND	ND	ND
Microphthalmia	X	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NA ^b	NA	NA
Alterations in the macula and gross macular pigment mottling	ND	X	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NA	NA	ND
Fovea reflex loss	ND	X	ND	ND	NA	ND	ND	ND	NA	NA	ND
Hypertonia, spasticity, seizures, hyperreflexia, irritability, tremors	X	ND	ND	ND	NA	ND	ND	ND	NA	NA	X
Oligohydramnios and anhydramnios	ND	ND	ND	ND	ND	ND	X	ND	NA	NA	ND
Abnormal arterial flow in the cerebral or umbilical arteries	ND	ND	ND	ND	ND	ND	X	ND	NA	NA	ND
Intrauterine growth restriction	ND	ND	ND	ND	ND	ND	X	ND	NA	NA	ND
Elective termination of pregnancy	NA	NA	NA	X	X	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Source: Prepared by the authors from information in items included in this article's References listing and in other sources: **A:** (8); **B:** (9); **C:** Jouannic JM, Friszer S, Leparc ND, Goffart I, et al. Zika virus infection in French Polynesia. *Lancet*. 2016 Mar 12;387(10023):1051-2.; **D:** Mlakar J, Korva M, Tui N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mrzaj J, et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med*. 2016 Mar 10;374(10):951-8.; **E:** Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM, Kuivaneen S, Jääskeläinen AJ, Smura T, et al. Zika virus infection with prolonged maternal viremia and fetal brain abnormalities. *N Engl J Med*. 2016 Jun 2;374(22):2142-51.; **F:** Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Jan;47(1):6-7.; **G:** (13); **H:** Martines RB, Bhatnagar J, Keating MK, et al. Notes from the field: evidence of Zika virus infection in brain and placental tissues from two congenitally infected newborns and two fetal losses Brazil. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:159-60.; **I:** Cavalheiro S, Lopez A, Serra S, Da Cunha A, da Costa MD, Moron A, et al. Microcephaly and Zika virus: neonatal neuroradiological aspects. *Childs Nerv Syst*. 2016 Jun;32(6):1057-60.; **J:** de Fatima Vasco Aragao M, van der Linden V, Brainer-Lima AM, Coeli RR, Rocha MA, Sobral da Silva P, et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ*. 2016 Apr 13;353:i1901.; **K:** van der Linden V, Pessoa A, Dobyns W, Barkovich AJ, Júnior HV, Filho EL. Description of 13 infants born during October 2015-January 2016 with congenital Zika virus infection without microcephaly at birth – Brazil. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Dec 2;65(47):1343-8.

^a ND = not described.

^b NA = not applicable.

It is important to note that in 2010 the 63rd World Health Assembly adopted a resolution urging countries to develop systems and to train staff in relation to the prevention of congenital anomalies, as well as to strengthen surveillance systems (16). The resolution also called on countries to provide appropriate health care for people with congenital anomalies and for their families. This step has been neglected in public agendas, despite the efforts of nongovernmental organizations, health professionals, and health authorities.

Beginning with the microcephaly outbreak in Brazil (6), and in accordance with WHO recommendations, several countries in the Americas began to implement actions focused on detecting ZIKV infections and microcephaly and other congenital anomalies. These actions by the ministries of health have mainly included training health professionals and developing and strengthening guidelines and registers. Another challenge has been to integrate different health functions that are generally conducted by separate departments

in the health system, such as surveillance, prevention, and assistance related to Zika virus infections and the occurrence of microcephaly. The example of Brazil is illustrative: meetings and discussions led to production of a publication on integrated protocols for facing Zika virus infections, including surveillance and management of care for pregnancies and for affected infants (the latest version of this document is available at: <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/12/orientacoes-integradas-vigilancia-atencao.pdf>).

PUBLIC HEALTH IMPORTANCE AND ACTION

The ZIKV outbreak in the Americas began in Brazil and has spread throughout the Region of the Americas. In contrast to other infections caused by arboviruses transmitted by the same vector (*A. aegypti*), such as dengue, chikungunya, and yellow fever (which can be fatal),

TABLE 2. Characteristics of congenital anomaly surveillance systems in Latin America, and the baseline of microcephaly prevalence before 2015

Country/ Countries	Name of surveillance program	Year started	Legislation/Funding	Mandatory	Sources of ascertainment	Size and coverage	Stillbirth included	Verbatim description of congenital anomalies	Baseline microcephaly per 10 000 births (before 2015)
Argentina	National Registry of Congenital Anomalies of Argentina (RENAC)	2009	Funded by Ministry of Health of Argentina	No	The detection period lasts until discharge from the hospital	300 000 annual births	Yes	Yes	1.90 ^a
Brazil	Live Birth Information System (SIMASC)	2001	Financed by Ministry of Health of Brazil; obligatory notification	Yes	Live birth certificate	National	No	No	0.57 ^b
Chile	Regional Register Congenital Malformation of Maule Health Service	2001	Based on ECLAMC and funded by the Maule Health Service	No	Pediatricians and midwives at the delivery units of participating hospitals	Maule Region; 13 500 births annually	Yes	Yes	1.4 ^c
Colombia	Bogota Congenital Malformations Surveillance Program	2006	Based on ECLAMC; founded by District Health Secretary of Bogotá and Pontificia Universidad Javeriana	No	Control-case methods same as the ECLAMC (nurses, gynecologists, neonatologists)	104 700 births annually were monitored in the city of Bogotá	Yes	Yes	2.5 ^d
Costa Rica	Costa Rican Birth Defects Register Center	1986	Founded by Public Health Ministry of Costa Rica; obligatory notification	Yes	Since 2009, the age of obligatory notification was extended to children under 1 year of age	The program is population based	Yes	Yes	4.31 ^e
Cuba	Cuban Register of Congenital Malformation	1985	Financed by Public Health Ministry of Cuba	No	Reports are obtained from hospitals all over Cuba	96% of Cuban births	Yes	Yes	0.22 ^f
Mexico	Mexican Registry and Epidemiological Surveillance of External Congenital Malformations	1978	Research grants	No	Reports are obtained from 21 hospitals in 11 cities of Mexico	3.5% of all births in Mexico	Yes	Yes	2.01 ^g
Uruguay	National Registry of Congenital Defects and Rare Diseases (RND CER)	2011	Financed by Public Health Ministry of Uruguay; obligatory notification	Yes	Reports are obtained from different health professional and patient organizations	The program is population based	Yes	Yes	0.52 ^h
Various South American countries	Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC)	1968	Research program	No	Collaborating pediatricians at the delivery units of participating hospitals	Approximately 1% of the annual births of the South American countries	Yes	Yes	4.83 ⁱ

Source: Prepared by the authors from the study results.

^a Available from: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graticos/0000000581cnt-reporte_operativo_renac_2014.pdf Accessed 12 May 2016.

^b Available from SIMASC, at: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060702> Accessed 27 June 2016.

^c Personal communication (Drs. Aurora Canessa and Rosa Fajardo) (Maule Register – ECLAMC).

^d Available from: <http://www.anomaliascongenitas.org/app/webroot/blog/wp-content/uploads/2015/03/Word-Anual-SEMI-FINAL-.pdf> Accessed 12 May 2016.

^e Available from: <https://www.ministeriosalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/normas-protocolos-y-guias/2995-protocolo-de-vigilancia-microcefalia-en-rm-el-marco-de-la-vigilancia-del-virus-del-zika-en-costarica-version-final-docx/> file Accessed 12 May 2016.

^f Available from: <http://www.icbdsr.org/filebank/documents/ar2005/Report2013.pdf> Accessed 12 May 2016.

^g Available from: <http://www.msp.gub.uy/marco-normativo/registro-nacional-de-defectos-cong%C3%A9nitos-y-enfermedades-raras> Accessed 12 May 2016. (unpublished information: total births, 191 820 (2011-2014), with 10 cases reported).

ZIKV has mild symptoms in the affected person but has a devastating teratogenic potential (17, 18). This situation is quite critical for families, as well as a challenge for health systems. The technology available has already enabled recognition of the genomic sequence of ZIKV, which may help explain the epidemiological findings and the neurotropism. The surveillance systems for communicable diseases are on maximum alert, and various government actions at the regional level have been taken in an attempt to reverse the current lack of data, improve information, and develop a common strategic plan to control the epidemic.

With ZIKV, there is no safe period in pregnancy, and babies can be adversely affected in all pregnancy trimesters (13). Therefore, the WHO has issued recommendations about monitoring infection by ZIKV and its consequences, including actions for surveillance and notification of cases of microcephaly and GBS. These recommendations differ according to a country's situation: a) with epidemic transmission of ZIKV; b) with possible endemic transmission of the virus; c) at risk of transmission of the virus; and d) with no risk or low risk of transmission of ZIKV by vector mosquitoes.

In general, in line with recommendation that the WHO has made to member states, some of the indicators that should be reported are: 1) number of ZIKV cases; 2) number of ZIKV deaths; 3) number of GBS cases and deaths; 4) number of microcephaly cases; 5) number of other anomalies; 6) number of countries with autochthonous transmission; and 7) number of newly affected countries.

In addition, cases of microcephaly should continue to be monitored, accuracy of OFHC measurement in newborns should be improved, and appropriate internationally established growth curves (such as those of the INTERGROWTH-21st Consortium (19)) should be used. Finally, in countries where the epidemic is already present, it is important to have a more sensitive but less specific tool to detect brain abnormalities, such as defining microcephaly to include head circumference less than 2 z-scores below the mean.

Nevertheless, this more inclusive definition of microcephaly cannot be generalized. In Brazil, for example, with 3 000 000 births per year, a less strict definition of microcephaly (head circumference of 33 cm or less) led to a significant number of healthy babies being included in routine exam protocols. The health system almost collapsed due to thousands of babies being referred for clinical and laboratory protocols. Therefore, both the risks and the benefits of different criteria for inclusion of suspected cases of brain anomalies should be assessed separately for each country and each scenario. A good discussion of different diagnostic criteria for suspected microcephaly is given by Victora et al. (19).

In the countries where Zika virus infection is spreading, other congenital infections, such as syphilis, cytomegalovirus, and toxoplasmosis, are also prevalent, but rarely diagnosed early. Microcephaly can also be secondary to prenatal alcohol consumption, which is also not diagnosed in the neonatal

period. Therefore, surveillance systems that are sensitive to microcephaly will have the benefit of also diagnosing other preventable cases of this congenital defect. The focus should be on prevention, early detection, and management of cases and evaluation of health needs to help prioritize actions. Currently, there are cohorts of infants and pregnant women who are being followed very closely by the health systems of different countries in the Americas. This active search for congenital anomalies will uncover many more cases of microcephaly and other abnormalities that would otherwise be missed. Upon being detected by the health system, the babies and their families should be able to count on specific early diagnosis, in line with the Convention on the Rights of Persons with Disabilities (20).

The Latin American Network of Congenital Malformations (ECLAMC) is taking the first steps to form a regional surveillance network that aims to: a) disseminate, via a Web page, the base frequencies of congenital anomalies at birth and b) provide statistical programs that any person or ministry of health can use to analyze temporal (epidemic) or geographical (endemic) frequencies (12). In response to the WHO resolution on birth defects (16), another initiative involves specific courses directed to Latin American countries on surveillance of birth defects and prematurity (see, for example: http://www.paho.org/clap/index.php?option=com_content&view=article&id=421:comprometidos-en-la-prevencion-y-vigilancia-de-anomalias-congenitas-y-partos-prematuros&Itemid=354&lang=en).

It is important to ensure that all these activities help develop local efforts that work toward recognizing congenital anomalies and their causes, as well as training experts in disabilities and rehabilitation. One instrument that might help low- and middle-income countries in these endeavors is the Health Needs Assessment Toolkit for Congenital Disorders, which was developed by the PHG Foundation and is freely available (<http://www.bornhealthy.org/toolkit.html>).

CONCLUSIONS

Seldom has there been in the scientific literature such vast production in record time as has occurred with the congenital ZIKV infections and the microcephaly outbreak in Brazil. From the detection of cases of embryopathy by ZIKV, it is possible to delve into the etiology of microcephaly and other congenital anomalies. The neurological findings described initially may be the tip of the iceberg. We consider this to be a unique opportunity to develop, strengthen, and improve the surveillance systems for congenital anomalies, as well as teratogen information services, in the Region of the Americas. This will help develop knowledge on potential new and emerging teratogenic agents, and help establish networks to monitor indicators of progress in each country.

WHO has started coordinating efforts to define the congenital Zika virus syndrome and has issued an

open invitation to all partners to join in this effort (21). Creating health needs assessment tools for low- and middle-income countries may help to develop effective policies to ensure primary, secondary, and tertiary prevention measures for congenital anomalies. In addition, until a ZIKV vaccine is available, an informed society is the best ally in effectively acting on vector control and protecting individuals. Also critical is an intersectoral policy related to housing, sanitation systems (especially for quality water supply and garbage collection), and health care. These kinds of initiatives will be useful for ZIKV congenital syndrome control, and they can also have a much wider impact on a significant proportion of preventable and manageable congenital conditions.

Acknowledgments. The authors are grateful for technical help from Dr. Diana Valencia, of the Pregnancy and Birth Defects Team, Zika Virus Response Team, U.S. Centers for Disease Control and Prevention.

Funding. Dr. Larrandaburu holds a Ph.D. scholarship from CAPES (Brazilian Ministry of Education).

Conflicts of Interest. None declared.

Disclaimer. Authors hold sole responsibility for the views expressed in the manuscript, which may not necessarily reflect the opinion or policy of the *RPSP/PAJPH* or PAHO.

REFERENCES

- World Health Organization. WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/en/> Accessed 5 February 2016.
- Samarasekera U, Triunfol M. Concern over Zika virus grips the world. *Lancet*. 2016 Feb 6;387(10018):521–4. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)00257-9.
- Zanluca C, Melo VC, Mosimann AL, Santos GI, Santos CN, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015 Jun;110(4):569–72. doi: 10.1590/0074-027610150192.
- Pan American Health Organization/World Health Organization. Zika Epidemiological Update 17 November 2016. Washington, D.C.: PAHO/WHO; 2016.
- Chouin-Carneiro T, Vega-Rua A, Vazeille M, Yebakima A, Girod R, Goinadin D, Dupont-Rouzeyrol M, et al. Differential susceptibilities of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from the Americas to Zika virus. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Mar 3;10(3):e0004543. doi: 10.1371/journal.pntd.0004543.
- Brasil, Ministério da Saúde. Microcefalia - boletim epidemiológico [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/20805-ministerio-da-saude/divulga-boletim-epidemiologico> Accessed 17 November 2015.
- Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2015 Oct;21(10):1885–6.
- Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, Horovitz DD, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al. Possible association between Zika virus infection and microcephaly—Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Jan 29;65(3):59–62. doi: 10.15585/mmwr.mm6503e2.
- Ventura CV, Maia M, Bravo-Filho V, Góis AL, Belfort R Jr. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *Lancet*. 2016 Jan 16;387(10015):228. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00006-4. Epub 2016 Jan 8.
- Brasil, Ministério da Saúde, Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública sobre Microcefalias. Informe epidemiológico 53—semana epidemiológica 46/2016 (13/11 a 19/11/2016). Monitoramento de Casos de Microcefalia no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Available from: http://combateaes.saude.gov.br/images/boletins-epidemiologicos/informe_microcefalia_epidemiologico53.pdf Accessed 30 November 2016.
- França GV, Schuler-Faccini L, Wanderson K, Oliveira WK, Henriques CM, Carmo HE, et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *Lancet*. 2016 Aug 27;388(10047):891–7. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30902-3. Epub 2016 Jun 29.
- Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas. Documento ECLAMC Final V3. Available from: <http://www.eclamc.org/descargas/6.DocumentoECLAMCFinalV3.docx> Accessed 17 February 2017.
- Brasil P, Pereira JP Jr, Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M, et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med*. 2016 Dec 15;375(24):2321–2334. Epub 2016 Mar 4.
- World Health Organization. Zika situation report 24 November 2016: Zika virus, microcephaly and Guillain-Barré syndrome. Geneva: WHO; 2016. Available from: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/24-november-2016/en/> Accessed 30 November 2016.
- Hills SL, Russell K, Hennessey M, Williams C, Oster AM, Fischer M, et al. Transmission of Zika virus through sexual contact with travelers to areas of ongoing transmission—continental United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Mar 4;65(8):215–6. doi: 10.15585/mmwr.mm6508e2.
- World Health Organization. Birth defects. (Sixty-Third World Health Assembly WHA63.17). Available from: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_R17-en.pdf Accessed 26 June 2016.
- Schuler-Faccini L, Sanseverino MT, Vianna FS, da Silva AA, Larrandaburu M, Pereira CM, et al. Zika virus: a new human teratogen? Implications for women of reproductive age. *Clin Pharmacol Ther*. 2016 Apr 18. doi: 10.1002/cpt.386. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27090438.
- Rasmussen, SA, Jamieson, DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika virus and birth defects—reviewing the evidence for causality. *N Engl J Med*. 2016 May 19;374(20):1981–7. doi: 10.1056/NEJMs1604338. Epub 2016 Apr 13.
- Victora CG, Schuler-Faccini L, Matijasevich A, Ribeiro E, Pessoa A, Barros FC. Microcephaly in Brazil: how to interpret reported numbers? *Lancet*. 2016 Feb 13;387(10019):

- 621-4. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00273-7. Epub 2016 Feb 7.
20. United Nations. Convention on the Rights of Persons with Disabilities (CRPD). New York: UN; 2016. Available from: <https://www.un.org/development/desa/disabilities/convention-on-the-rights-of->

- persons-with-disabilities.html Accessed 26 June 2016.
21. Costello A, Dua T, Duran P, Gülmezoglu M, Oladapo TO, Perea W, et al. Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. *Bull World Health Organ.*

2016 Jun 1;94(6):406–406A. doi: 10.2471/BLT.16.176990.

Manuscript received on 27 December 2016. Revised version accepted for publication on 14 August 2017.

RESUMEN

La infección por el virus del Zika y las anomalías congénitas en la Región de las Américas: oportunidades para la acción regional

El virus del Zika (ZIKV) se identificó en 1947 en el bosque de Zika, en Uganda, pero recientemente ha surgido como una amenaza para la salud pública. Los primeros datos de la infección en seres humanos surgieron en 1952, pero no fue hasta abril del 2007 que se reconoció el primer brote en seres humanos. En la Región de las Américas, en el 2015 se inició un brote del virus en el Brasil, y desde la segunda mitad de ese año en adelante se empezó a notificar a las autoridades de salud un número considerable de recién nacidos con microcefalia grave. En febrero del 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que los conglomerados de casos de microcefalia detectadas en las zonas afectadas por el ZIKV constituían una emergencia de salud pública de importancia internacional. Raramente ha habido una consiguiente producción tan vasta de publicaciones científicas en un tiempo récord. En este informe se aborda la repercusión de la infección por el ZIKV durante el embarazo, el diagnóstico y la vigilancia de la microcefalia, el reconocimiento de un fenotipo clínico de la infección congénita por el ZIKV y las oportunidades para las intervenciones de salud pública. Consideramos que se trata de una oportunidad única para los países de la Región de las Américas de desarrollar, fortalecer y mejorar los sistemas de vigilancia de las anomalías congénitas y los servicios de información sobre teratógenos. La creación de herramientas de evaluación de las necesidades de salud para los países de ingresos bajos y medianos puede ayudarles a elaborar políticas eficaces destinadas a asegurar medidas preventivas primarias, secundarias y terciarias para las anomalías congénitas. Dichas iniciativas serán útiles para el control del síndrome congénito del ZIKV y también para tener una incidencia mucho mayor sobre una proporción significativa de las enfermedades congénitas prevenibles y controlables.

Palabras clave

Virus Zika; microcefalia; vigilancia epidemiológica; Américas.

RESUMO

Infecção pelo vírus Zika e malformações congénitas nas Américas: oportunidades para ação regional

O vírus Zika (ZIKV) foi identificado em 1947 em animais na floresta de Zika, em Uganda, mas se tornou um grande risco à saúde pública nos últimos anos. A primeira evidência de infecção humana data de 1952, porém o primeiro surto em seres humanos foi registrado somente em abril de 2007. Na Região das Américas, o Brasil registrou um surto de zika em 2015 e, a partir de meados daquele ano, passou a ser notificado aos órgãos de saúde um número considerável de casos de recém-nascidos com microcefalia grave. Em fevereiro de 2016, a Organização Mundial da Saúde (OMS) decretou que a concentração de casos de microcefalia nas áreas de ocorrência de zika representava uma situação de emergência em saúde pública de interesse internacional. Raras vezes se viu tamanha produção de conhecimento científico em tão pouco tempo. Este artigo examina as consequências da infecção pelo vírus Zika durante a gestação, discute sobre o diagnóstico e a vigilância de casos de microcefalia e a identificação de um fenótipo clínico da infecção congênita pelo ZIKV e aponta oportunidades

para ação em saúde pública. Os autores consideram ser esta uma oportunidade única aos países da Região das Américas de expandir a capacidade e reforçar e melhorar a qualidade dos sistemas de vigilância de malformações congênitas e os serviços de informação sobre teratogenicidade. Desenvolver instrumentos para avaliar as necessidades em saúde dos países de baixa e média renda pode favorecer a formulação de políticas eficazes que garantam medidas de prevenção primária, secundária e terciária de malformações congênitas. Tais iniciativas possibilitariam o controle da síndrome congênita do zika e também poderiam repercutir mais amplamente em um conjunto importante de afecções congênitas que podem ser prevenidas e controladas.

Palavras-chave

Zika virus; microcefalia; vigilância epidemiológica; Américas.

CAPITULO VIII- CONSIDERAÇÕES FINAIS

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As anomalias congênitas são consideradas um problema de saúde pública, em todo o mundo. Elas estão associadas a uma morbi-mortalidade significativa frequentemente causa deficiência e representam um custo significativo para o sistema de saúde e para a sociedade em seu conjunto (Christianson e col 2006, Howson e col 2008). O Uruguai é um país de renda média e o menor da América do Sul, tem uma população de menos de 3.300.000 habitantes. Com redução acentuada da MI em torno de 70% nas três últimas décadas (MSP, 2017), estima-se que a cada ano, entre 1.000 e 1900 crianças nascem no Uruguai com uma AC (Castilla & Orioli, 2004, Larrandaburu & Giachetto, 2012).

No primeiro artigo (**Capítulo IV**), documentou-se o conhecimento existente de normas, resoluções, convenções sobre anomalias congênitas e os direitos das pessoas com deficiência ao redor do mundo com foco no Uruguai. Praticamente todas as normativas contemplam a saúde, como um direito integral e universal. A partir dessas referências avaliamos o cenário de pessoas diagnosticadas pela triagem neonatal no Uruguai. O artigo discute a situação atual das doenças raras, com foco especial nas pessoas com deficiência, bem como o desenvolvimento de novas legislações analisadas através do Plano Integral de Defeitos Congênitos e Doenças Raras. Foram discutidos também os aspectos éticos da obrigatoriedade da realização dos estudos de triagem nos recém-nascidos. Mostrou-se também, a forma como o menor país da América do Sul tem incorporado políticas públicas através de leis sustentáveis, baseadas nos direitos, ética, ciência e na coparticipação, visualizando os desafios que ainda ficam pela frente.

No segundo artigo, (**Capítulo V**) definiu-se o perfil epidemiológico e os fatores de risco no grupo de recém-nascidos que apresentaram estudos de triagem neonatais anormais detectados pelo PNPNL entre 2010-2014 no Uruguai. Não se observaram diferenças nas frequências da prevalência das patologias incluídas na pesquisa obrigatória no Uruguai, com exceção da Deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média, quando comparadas com a literatura internacional (Orphanet, 2018). Apesar dos avanços na reforma da saúde no

Uruguai (Gonzalez e col, 2009, Aran & Laca 2011), os resultados de este trabalho demonstram que se deve dedicar maiores esforços em relação ao melhoramento da instrução materna, cuidado pré-natal e prevenção primária de anomalias congênitas. Em relação à vigilância destas doenças, muito poucos registros de anomalias congênitas no mundo incluem como o RND CER a notificação obrigatória das patologias diagnosticadas pelo programa de triagem neonatal (Erickson, 1991). Este estudo permitiu avaliar as características da população com pesquisa neonatal alterada, com foco epidemiológico, estudo sem precedentes no país. Quase 400 casos de anomalias que podem ser significativamente modificados pelo tratamento precoce, foram detectados, reforçando a importância do PNP NL. Como comentado por Howells e col (2012) a transmissão de informações dos serviços clínicos para o sistema de saúde é chave para um acompanhamento adequado e manejo deste grupo de pacientes. Esta pesquisa abordou uma sistemática de estudo que permite ampliar esta mesma metodologia para avaliar outras anomalias congênitas mais prevalentes. Pretende-se contribuir em colocar o foco na atenção sanitária das anomalias congênitas no Uruguai, a partir, daquelas incluídas na pesquisa neonatal obrigatória e valorizar a importância da vigilância epidemiológica neste grupo de patologias.

No terceiro artigo (**Capítulo VI**) avaliam-se as necessidades de saúde das três anomalias mais frequentes no Uruguai a través do “*toolkit*” desenvolvido pela Public Health Genetics Foundation em Cambridge, UK (Nacul e col, 2013). Determinou-se que entre 2011 e 2014, 40% dos óbitos fetais (OF) e 46% dos nascidos vivos (NV), notificados ao RND CER, corresponderam a cardiopatias congênitas (CC), Síndrome de Down (SD) e defeitos do tubo neural (DTN). Este grupo representou 0,42% (813/192.090) do total de NV e 2,62% (35/1334) dos OF. Confirmou-se que na população do Uruguai a idade materna avançada (>35 anos) foi um fator de risco para SD (Moorthie e col, 2017), os resultados demonstraram que o 16% da população das mães de 35 ou mais anos no Uruguai contribuíram com 56% dos recém-nascidos com esta entidade, no período analisado. O nascimento de pré-termo, baixo peso ao nascer e depressão

neonatal foram claros fatores de risco nos recém-nascidos com alguma das anomalias selecionadas.

No quarto artigo (**Capítulo VII**) examinaram-se as consequências da epidemia de microcefalia no Brasil pela infecção do vírus zika (ZIKV) durante a gestação. Discorre sobre o diagnóstico e a vigilância de casos de microcefalia e a identificação de um fenótipo clínico da infecção congênita pelo ZIKV. Aponta como um efeito adverso pode-se transformar e uma oportunidade. Revisa às competências e atributos dos sistemas de vigilância para AC na América Latina e resume as prevalências de microcefalia, incluindo dados do Uruguai não publicados previamente. Os autores consideram ser esta uma conjuntura e chance única para que os países da Região das Américas possam expandir a suas capacidades. Assim como também desenvolver, reforçar e melhorar a qualidade dos sistemas de vigilância de malformações congênitas e os serviços de informação sobre teratógenos. O artigo sugere que o desenvolvimento de instrumentos para avaliar as necessidades em saúde dos países de baixa e média renda poderia favorecer a formulação de políticas eficazes que garantam medidas de prevenção primária, secundária e terciária de anomalias congênitas.

Por último, os resultados descritos nos capítulos IV, V, VI e VII são originais, determinaram a prevalência ao nascimento de um grupo de patologias congênitas no Uruguai. Dita informação não estava disponível ou não estava atualizada, e poderá ser empregada como linha de base para medir o impacto das ações que o Ministério de Saúde está desenvolvendo, para a obtenção dos objetivos sanitários nacionais. De uma forma geral, demonstraram que existe evidência suficiente em relação a normativas nacionais e internacionais que podem ser usadas como apoio para o desenvolvimento de políticas públicas relacionadas à deficiência e as anomalias congênitas. Recomendaram uma sistemática de trabalho com foco epidemiológico e uso de instrumentos apropriados para avaliar as particularidades locais e estabelecer a carga das doenças. Estas ações permitirão controlar não somente às eventuais consequências da SCVZ, mas que também poderiam repercutir abrangentemente num conjunto de anomalias congênitas que podem

ser prevenidas e controladas. Saliendam que envolver a cidadania em toda nessas ações é indispensável para atingir os objetivos desejados.

PONTO DE VISTA

Os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável têm como objetivo resolver as necessidades das pessoas, tanto nos países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento, enfatizando que ninguém deve ser deixado para trás. Por tanto, isto também inclui as pessoas que apresentam doenças raras, anomalias congênitas e deficiência. Dito posicionamento é consonante com as resoluções da OMS. Só porque uma doença afeta um pequeno número de pessoas isso não a torna irrelevante ou menos importante do que as doenças que afetam milhões de pessoas. Para dar respostas adequadas a esses problemas, é essencial continuar no caminho da conscientização entre os diferentes atores que têm o poder na toma de decisões políticas, científicas e sociais. Participar mais ativamente em comemorações dos dias nacionais ou internacionais da deficiência, das doenças raras, dos defeitos congênitos, da síndrome de Down, entre outros, é uma boa alternativa para que estes façam parte permanente da agenda pública. A sociedade civil empoderada é um aliado estratégico para prosseguir, acreditamos que é peremptório entregar mensagens convincentes com conteúdos científicos baseados nas evidências. No Uruguai é primordial regulamentar a genética médica dentro das prestações de saúde do Sistema Nacional Integrado de Saúde. Um grupo importante dos casos aqui avaliados demandou algum tipo de estudo genético e/ou consulta especializada. Embora não tenha sido o objetivo abordar o acesso, a oportunidade do diagnóstico e aconselhamento genético, as informações aqui obtidas podem servir de insumos para o planejamento do sistema de saúde. Incorporar neste processo a economia de saúde para a avaliação dos custos e chave para poder avançar. Uma melhor compreensão da etiologia e dos fatores de risco das anomalias congênitas, junto com uma melhor disponibilidade de novas tecnologias e serviços, tornarão mais possíveis os benefícios na saúde na área da genética médica. Definitivamente, a visão global e abrangente será a tática mais eficiente para dar resposta racional para estes problemas. A conjunção política das agendas da deficiência, das anomalias congênitas e doenças raras, necessariamente, será parte de um processo cuja

evolução irá variar de país para país, de região para região de acordo com os seus indicadores epidemiológicos, demográficos, sociais e as prioridades locais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Academy of Pediatrics, Susan Rose, and the Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Rosalind Brown, and the Public Health Committee and Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism (2006). *Pediatrics*; 117:2290-2303.
2. Aran D, Laca H (2013). The health system of Uruguay. *Salud Publica Mex*; 53 suppl 2:S265-S274.
3. 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(5):677-693.
4. Ballantyne A, Goold I, Pearn, A & WHO Human Genetics Programme (2006). Medical genetic services in developing countries: the ethical, legal and social implications of genetic testing and screening. Geneva: World Health Organization. Disponível em <http://www.who.int/iris/handle/10665/43288>. Acessado 15 de Maio de 2018.
5. Borrajo GJ (2007). Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. *J Inherit Metab Dis*; 30 (4):466-81.
6. Brent RL (2001). The cause and prevention of human birth defects: What have we learned in the past 50 years? *Congenit Anom (Kyoto)*; 41:3–21.
7. Cabella W (2012). Análisis de la situación en población Uruguay. Montevideo: UNFPA, (2012). Disponível em: http://www.unfpa.org.uy/userfiles/publications/71_file1.pdf. Acessado 13 de fevereiro de 2018.
8. Castilla E, Oriol I, Paz J, Dura MG. (1996). Prevenção de los defectos congénitos. Fundación Oswaldo Cruz. Editorial Fio-Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

9. Castilla E, Orioli IM. ECLAMC (2004). The Latin-American collaborative study of congenital malformations. *Community Genet.*; 7:76-94.
10. Christianson A, Howson C, Modell B (2006). *Global Report on Birth Defects. The Hidden Toll of Dying and Disabled Children*. New York: March of Dimes Birth Defects Foundation. White Plains. Disponível em: <https://www.marchofdimes.org/global-report-on-birth-defects-the-hidden-toll-of-dying-and-disabled-children-full-report.pdf>. Acessado 13 de fevereiro de 2017.
11. Christianson A, Zimmern R, Kristoffersson U, Schmidtke J, Kent A, Raouf R, Barreiro C, Nippert I. (2013). Health needs assessment for medical genetic services for congenital disorders in middle- and low-income nations. *J Community Genet.* Jul; 4(3): 297-308. Doi: 10.1007/s12687-013-0150-4. Epub 2013 Jun 23.
12. Classificação Internacional de Doenças-CID-10 (2017). "List of Official ICD-10 Updates [Internet]. Geneva: World Health Organization; c2017". Disponível em: <http://www.who.int/classifications/icd/icd10updates/en/index.html>. 28 Setembro de 2017.
13. Critical Care Services Ontario. (2017) Rare Diseases Working Group Report. Disponível em: http://www.raredisorders.ca/content/uploads/rare_diseases_report_2017.pdf. Acessado 13 de fevereiro de 2017.
14. Czeizel AE, Intödy Z, Modell B (1993). What proportion of congenital abnormalities can be prevented? *BMJ-British Medical Journal*, 306(6876), 499–503.
15. Darmstadt GL, Howson CP, Walraven G, Armstrong RW, Blencowe HK, Christianson AL, Kent A, Malherbe H, Murray JC, Padilla CD, Walani SR (2016). Prevention of Congenital Disorders and Care of Affected Children: A Consensus Statement. *JAMA Pediatr.* Aug 1;170(8):790-3. Doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.0388.

16. Dolk H (2005). EUROCAT: 25 years of European surveillance of congenital anomalies. Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition; 90(5):F355-F358. Doi:10.1136/adc.2004.062810.
17. Elder GH, Jr (1998). The Life Course as Developmental. Child Development, Vol. 69: pp. 1-12.
18. Erickson JD (1991). The International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems: Past, present and future. Int J Risk Saf Med; 2(5):239-48. Doi: 10.3233/JRS-1991-2502.
19. Erickson JD (2000). Introduction: Birth Defect Surveillance in the United States. Teratology, 61:1-3.
20. Estudo Latinoamericano de Malformações Congênitas-ECLAMC. Disponível em: <http://www.eclamc.org/>. Acessado 5 de abril 2017.
21. European Surveillance of Congenital Anomalies-EUROCAT. Disponível em: <http://www.eurocat-network.eu/>. Acessado 5 de abril 2017.
22. Federhen A, Vairo FP, Vanzella C, de Boer AP, Baldo G, Giugliani R (2014). Pesquisa clínica e doenças raras: a situação no Brasil/ Clinical research and rare diseases: the Brazilian situation. J Bras Econ Saúde. Supl. (1):17-23.
23. Galán-Rodas E, Dueñas M, Obando S, Saborio, M (2013). Tamizaje neonatal en el Perú: ¿Hacia dónde vamos? Rev Peru Med Exp Salud Pública vol. 30 n.4.
24. González T, Olesker D, Oreggioni I, Setaro M, Pradere G, Buglioli M, Carrasco P, Rodríguez M, Dean A (2009). La Construcción del Sistema Nacional Integrado de Salud 2005-2009. Disponível em: https://psico.edu.uy/sites/default/files/cursos/nas_la_construccion.pdf. Acessado 5 de dezembro 2017.
25. Howson C, Christianson A, Modell B (2008). Controlling Birth Defects: Reducing the Hidden Toll of Dying and Disabled Children in Low-Income Countries, Disease Control Priorities Project. Disponível em: <https://www.marchofdimes.org/materials/partner-controlling-birth-defects-reducing-hidden-toll-of-dying-children-low-income-countries.pdf>. Acessado 25 de Outubro de 2016.

26. Howell RR, Terry S, Tait VF, Olney R, Hinton C F, Eichwald J, Cuthbert C, Popovic T, Glidewell J (2012). CDC Grand Rounds: Newborn Screening and Improved Outcomes. MMWR Weekly/Vol. 61/No. 21/.
27. Huete GA y Díaz VE (2009). “Estudio sobre situación de Necesidades Socio Sanitarias de las personas con Enfermedades Raras en España- Estudio ENSERio”. Edición octubre. FEDER (Federación Española de Enfermedades Raras). Disponible em https://enfermedades-raras.org/images/stories/documentos/Estudio_ENSERio.pdf. Acessado 5 de maio de 2018.
28. Instituto Nacional de Estadísticas-INE (2012). “Consideraciones metodológicas y conceptuales sobre los cuestionarios de Población, Hogares y Viviendas de los Censos 2011”. Disponible em: <http://www.ine.gub.uy/censos2011/resultadosfinales/consideraciones.pdf>. Acessado 27 de setembro de 2017.
29. International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (ICBDMS). Annual Report (2014). Disponible em: http://www.icbdsr.org/wp-content/annual_report/Report2014.pdf. Acessado 5 de abril 2018.
30. Kalter H, Warkany, J (1983). Congenital malformations. N. Engl. Med., 308: 424-431; 491-497.
31. Kancherla V, Oakley GP Jr, Brent RL (2014). Urgent global opportunities to prevent birth defects. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 19 153e160.
32. Larrandaburu M, Vaglio A, Lemes A, Quadrelli R (2003^a). Defectos congénitos en Uruguay: Un abordaje epidemiológico. Tendencias en Medicina, Año XI (23):66-70.
33. Larrandaburu M, Alonso J, Gutiérrez C (2003^b). Prevención Primaria de los defectos de tubo neural. En Uruguay es necesaria la fortificación de alimentos con folatos?. Archivos de Ginecología y Obstetricia Vol 41 (3) 107-111.

34. Larrandaburu M, Giachetto G (2012). Importancia de los Defectos Congénitos y Enfermedades Raras. Seguimiento Domiciliario del Binomio Madre-Hijo en Situación de Vulnerabilidad. Primera Edición. Comisión Sectorial de Educación Permanente, Universidad de la República, Montevideo: Capítulo 8, pp 93-104.
35. Larrandaburu M, Noble A, Olivera Z (2013): Plan Integral de Defectos Congénitos y Enfermedades Raras, Ministerio de Salud Pública. Disponible em http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/DOCUMENTO%20MARCO%20PIDCER.pdf. Acessado 5 de junho de 2018.
36. Lenz W (1988.) A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology* 38: 203–215.
37. López-Camelo JS, Castilla EE, Orioli IM; INAGEMP (Instituto Nacional de Genética Médica Populacional); ECLAMC (Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas) (2010). Folic acid flour fortification: impact on the frequencies of 52 congenital anomaly types in three South American countries. *Am J Med Genet A*;152^a (10):2444-58.
38. Lowry RB, Thunem NY, Anderson-Redick S (1989). Alberta Congenital Anomalies Surveillance System. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*;141(11):1155-1159.
39. Ministério da Saúde Brasil (2015). Microcefalia - Boletim Epidemiológico [Internet]. Disponible em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/20805-ministerio-da-sausedivulga-boletim-epidemiologico>. Acessado 30 Novembro 2016.
40. Ministerio de Salud Pública-MSP (2017). Tendencias recientes de la fecundidad, natalidad, mortalidad infantil y mortalidad materna en Uruguay. Disponible em: http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/Presentaci%C3%B3n_0.pdf. Acessado 21 Setembro 2017.
41. Moorthie S, Blencowe H, Darlison MW, Lawn JE, Mastroiacovo P, Morris JK, Modell B (2017). An overview of concepts and approaches used in

- estimating the burden of congenital disorders globally. *Journal of Community Genetics*, Doi: 10.1007/s12687-017-0335-3.
42. Nações Unidas (2006). Convenção sobre os Direitos das Pessoas com Deficiência. Nueva York: Disponível em: <http://www.un.org/esa/socdev/enable/documents/tccconvs.pdf>. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43360/1/9241545445_spa.pdf?ua=1 Acessado 30 de Setembro 2017.
43. Nacul LC, Stewart A, Alberg C, Chowdhury S, Darlison MW, Grollman, C, Hall A, Modell B, Moorthie S, Sagoo GS, Burton H (2013). A Toolkit to assess health needs for congenital disorders in low- and middle-income countries: an instrument for public health action. *J Public Health* 36(2): 243–250. Doi: [10.1093/pubmed/fdt048](https://doi.org/10.1093/pubmed/fdt048).
44. Nazer J, Cifuentes L (2013). Resultados del Programa de Prevención de Defectos de Tubo Neural en Chile mediante la fortificación de la harina con ácido fólico: Período 2001–2010. *Revista Médica de Chile*; 141: 751–757.
45. Objetivos de Desenvolvimento Sustentável-ODS (2015). United Nations Department of Economic and Social Affairs. Sustainable development topics. Disponível em: <https://sustainabledevelopment.un.org/topics>. Acessado 15 de janeiro de 2018.
46. Organização Mundial de Saúde-OMS (2001). Classificação internacional de funcionalidade, incapacidade e saúde. Disponível em http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43360/1/9241545445_spa.pdf?ua=1 Acessado 5 de Outubro 2017.
47. Organização Mundial de Saúde-OMS (2005). “WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations”. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/en/> Acessado 5 de Outubro 2017.
48. Organização Mundial de Saúde-OMS (2006). “World Health Organization. Expert Review Panel Medical genetic services in developing countries. The Ethical, Legal and Social Implications of genetic testing and

- screening Human Genetics Chronic Diseases and Health Promotion”. Disponível em: <http://www.who.int/genomics/publications/GTS-MedicalGeneticServices-oct06.pdf>. Acessado 25 Fevereiro 2018.
49. Organização Mundial de Saúde-OMS (2010). Resolução sobre defeitos congênitos. Disponível em http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_10-sp.pdf. Acessado 5 de Outubro 2017.
50. Organização Mundial de Saúde-OMS (2011) Informe Mundial de la Discapacidad. Disponível em: http://www.who.int/disabilities/world_report/2011/es/ Acessado 25 de abril de 2018.
51. Organização Mundial de Saúde-OMS (2012). Boletim da Organização Mundial da Saúde. Coletânea de artigos: Volume 90, Número 6, junho de 2012, pp. 401-476 Disponível em <http://www.who.int/bulletin/volumes/90/6/12-020612/es/>. Acessado 5 de maio de 2018.
52. Organização Mundial de Saúde-OMS (2013). Resolução sobre Deficiência. Disponível em http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_12-sp.pdf. Acessado 25 de Outubro de 2017.
53. Organização Mundial de Saúde-OMS (2014). Projeto de ação global da OMS sobre deficiência 2014-2021: Melhor saúde para todas as pessoas com deficiência. Disponível em http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB134/B134_16-sp.pdf. Acessado 20 de Outubro de 2016.
54. Organização Mundial de Saúde-OMS (2015). Anomalias congênitas. Datos e Cifras. Disponível em: <http://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/congenital-anomalies>. Acessado 25 de Outubro de 2017.
55. Organização Pan-Americana da Saúde - OPAS (1984). Prevención y control de enfermedades genéticas y de defectos congénitos. Informe de un grupo de consulta. Washington D.C.

56. Organização Pan-Americana da Saúde - OPAS (2014). Plan of Action on Disabilities and Rehabilitation. 53rd Directing Council, 66th Session of the Regional Committee of WHO for the Americas.
57. Orphanet (2018). Disponível em: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=ES>. Acessado 15 maio 2018.
58. Pàmols Ros T, Terracini B, Abajo Iglesias F J, de Feito GL, Martín-Arribas M^a C, Fernández JM et al. (2010). Recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras. Rev. Esp. Salud Pública; 84(2): 121-136. Disponível em http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272010000200002&lng=pt. Acessado 5 setembro 2017.
59. Penchaszadeh, VB (2002). Preventing Congenital Anomalies in Developing Countries. Community Genetics 5: 61-69.
60. Penchaszadeh, V (2012). Genética y Derechos Humanos. Encuentros y Desencuentros. Editorial Paidós. El Vínculo de la Genética con los Derechos Humanos. Capítulo 1, pp. 41-60.
61. Programa Nacional da Deficiência no Uruguai- PRONADIS. Disponível em: <http://www.mides.gub.uy/15075/programa-nacional-de-discapacidad>. Acessado 30 de abril 2018.
62. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, Khan ZM, Tesoro T, Molsen E, Hughes DA. (2015). Rare Disease Terminology and Definitions—A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. Value in Health, 18(6), 906-914. Doi: 10.1016/j.jval.2015.05.008.
63. RND CER- Registro Nacional de Defectos Congénitos y Enfermedades Raras. Disponível em: http://www2.msp.gub.uy/uc_4896_1.html. Acessado 28 Abril de 2018.
64. Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJ, Adams J (2015). Current status of newborn screening worldwide: 2015. Semin Perinatol. Apr; 39(3):171-87. Doi: 10.1053/j.semperi.2015.03.002.

65. Uruguay (2007). Ley N° 18.211 Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS). Disponível em: <http://www.impo.com.uy/bases/decretos>. Acessado 25 de Outubro de 2017.
66. Uruguay (2008). Ley N° 18.418. Aproximação da Convenção sobre os Direitos das Pessoas com Deficiência (CDPD). Disponível em: <http://www.impo.com.uy/bases/decretos>. Acessado 25 de Outubro de 2017.
67. Uruguay (2010) Ley 18.651: Protección Integral a los derechos de las personas con discapacidad. Disponível em: <http://www.impo.com.uy/bases/decretos>. Acessado 25 de Outubro de 2017.
68. Uruguay (2013) Decretos de Presidencia (1994-2013): N°430/1994, N°416/2007, N° 389/2008, N°667/2009, N° 325/2013. Disponível em: <http://www.impo.com.uy/bases/decretos>. Acessado 25 de Outubro de 2017.
69. Uruguay (2014) Decreto del Poder Ejecutivo Referente al Seguimiento de la Convención de los Derechos de las Personas con Discapacidad (CNHD) Decreto 351/2014 Disponível em: <http://www.cnhd.org/downloads/documents/201407280208.pdf>- Acessado 25 de Outubro de 2017.
70. Veronelli JC, Nowinski A, Haretche A, Roitman B (1994). La salud de los uruguayos. Montevideo. OPS-Editorial Nordan-Comunidad.
71. Webber DM, MacLeod SL, Bamshad MJ, Shaw, GM, Finnell, RH, Shete, SS, Hobbs, C (2015). Developments in our understanding of the genetic basis of birth defects. Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology, 103(8), 680–691.
72. Wilson J, Jungner G (1968). Principles of Screening for disease. Geneva: World Health Organization. Public Health Paper 34. Disponível em: <http://www.who.int/iris/handle/10665/37650>. Acessado 12 de maio 2018.
73. Winslow CEA (1920). The untilled fields of public health. Science, New Series, 51 (1306): 23-33.

ANEXOS

1. Material Suplementar de Artículo 1



Ministerio de Salud Pública
División de Planificación Estratégica en Salud/DIGESA
Ciclos de Vida
Plan Integral de Defectos Congénitos y Enfermedades Raras



Encuesta sobre Enfermedades Raras en Uruguay

1. Cual es la definición de enfermedad rara?

- Afecta 1 de cada 500 personas.
- Afecta 1 de cada 1000 personas.
- Afecta 1 de cada 2000 personas.
- Afecta 1 de cada 10000 personas.
- Afecta 1 de cada 100000 personas.

2. Como le parece a Ud. que es la situación del grupo de enfermedades raras en la sociedad uruguaya? (Puede marcar mas de una opción)

- Existe conocimiento en relación a estas patologías por parte de los profesionales de la salud
- Existe conocimiento en relación a estas patologías por parte de la población
- Existe desinformación en relación a estas patologías por parte de los profesionales de la salud
- Existe desinformación en relación a estas patologías por parte de la población
- Existen acciones del sistema de salud en relación a estas patologías

3. De una manera general como le parece a usted que estamos a en relación a las Enfermedades Raras en los siguientes aspectos?

- | | Muy deficiente | Deficiente | Regular | Bueno | Muy bueno |
|--|----------------|------------|---------|-------|-----------|
| Asistencia médica | | | | | |
| Conocimiento médico | | | | | |
| Inserción de las personas afectadas en la sociedad a nivel educativo | | | | | |
| Inserción de las personas afectadas en la sociedad a nivel laboral | | | | | |
| Legislaciones | | | | | |

4. Sabía usted que la mayoría de las patologías diagnosticadas a través de la Pesquisa Neonatal y del Lactante son por definición Enfermedades Raras?

- Si
- No

5. Sabe que desde Octubre del 2013 existe una nueva Legislación al respecto?

- Si
- No

6. La actual Pesquisa Neonatal y del Lactante en Uruguay contiene:

- a) Fortalecimiento del examen físico sistemático del recién nacido: Detección de malformaciones congénitas menores o mayores, internas o externas.
- b) Detección de enfermedades a través de una gota de sangre: (Hipotiroidismo Congénito, Fenilcetonuria, Hiperplasia Suprarrenal Congénita, Fibrosis Quística, Déficit de Acetil CoA Deshidrogenasa de Cadena Media-MCADD).
- c) Detección de Hipoacusia Congénita a través del uso de emisiones otacústicas.
- d) Detección de Displasia Congénita de Cadera en lactantes a través de ecografía.

Le parece que con este enfoque se podrán prevenir más y mejor las enfermedades congénitas?

Si

No

No sabe

7. Porque le parece a usted que ese grupo de patologías fue seleccionada? (Puede marcar mas de una opción)

En base a la epidemiología (frecuencia de la enfermedad)

En base a la disponibilidad de realizar los test, de sospecha de la entidad y de confirmación diagnóstica

En base a la existencia de tratamiento

Por la existencia de grupos de presión

Otras causas (especifique)

8. Que le parece que es necesario además de contar con el Test Diagnóstico confirmatorio específico? (Puede marcar mas de una opción)

Garantizar el tratamiento de por vida

Garantizar el seguimiento

Garantizar el asesoramiento genético

Garantizar la curación

Otro (especifique)

9. Cual le parece que podría ser su rol dentro de su asociación o institución en relación al abordaje de esta problemática? (Puede marcar mas de una opción)

De difusión

De sensibilización

De educación

Ninguno de ellos

Otro (especifique)

10. Para su asociación o colectivo como clasificaría a su propia enfermedad en relación a los aspectos ya mencionados para incluirla en la pesquisa neonatal del Lactante en Uruguay?

Posible a corto plazo

Posible a mediano plazo

Inviabile del punto de vista médico por el momento

Especifique nombre de la patología

Concluído

[Ativados pela SurveyMonkey](#)
[Crie seus próprios questionários online gratuitos agora!](#)

2. Artigo publicado relacionado com o projeto

COMMENTARY

Zika Virus: A New Human Teratogen? Implications for Women of Reproductive Age

L Schuler-Faccini^{1,2}, MTV Sanseverino^{1,2}, FSL Vianna PhD^{1,2}, AA da Silva^{1,3}, M Larrandaburu^{1,2}, CM Pereira⁴ and AM Abeche^{1,5}

In 2015 an unprecedented increase of reports of newborns with microcephaly in Brazil made news headlines around the world. A possible etiological association with prenatal maternal infection by Zika virus (ZIKV) was suggested based on temporal and geographic distribution of ZIKV infection and the subsequent increase in the reports of microcephaly cases. Here we discuss ZIKV as a new human teratogen, with comments on potential treatment options.

IS ZIKA VIRUS A NEW HUMAN TERATOGEN?

To answer this question properly we will examine evidence according to Shepard's amalgamation of criteria for proof of human teratogenicity.¹

Transplacental passage

Cases of Brazilian fetuses were diagnosed with microcephaly during pregnancy in which ZIKV was detected through reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) in the amniotic fluid.² A Slovenian woman who had rash and fever at the end of her first trimester of pregnancy when she was living in Brazil requested termination of the pregnancy after an ultrasound at 29 weeks revealed fetal microcephaly and brain calcifications. The

complete genome of the ZIKV was recovered from the fetal brain.³

Epidemiological link

Oliveira *et al.*⁴ analyzed the birth prevalence of microcephaly in Brazil through the Live Birth Certificate notification, and observed a sharp increase in the number of microcephaly cases during 2015–2016. They identified temporal and geospatial correlation between the occurrence of maternal febrile rash illness and the emergence of microcephaly in the offspring. One prospective Brazilian study reported the outcomes of 88 pregnant women (72 of them were tested positive for ZIKV) who developed rash in the previous 5 days. Of the 58 women who had Doppler fetal ultrasonography, fetal abnormalities were detected in 12/42 (29%) ZIKV-positive women, but in none of 16

ZIKV-negative women. Cauchemez *et al.*⁵ retrospectively analyzed serological and surveillance data from the 2013–2014 ZIKV outbreak in French Polynesia. They estimated an absolute risk of microcephaly associated with ZIKV infection ranging from 34 to 191/10,000 women infected during the first trimester of pregnancy. They could not evaluate risks associated with infection in the second or third trimester.

Distinct symptomatology

A consistent clinical pattern of the suggested Zika embryopathy is emerging.⁶ The observations from published cases show microcephaly (usually head circumference below 3 SD of the mean) with marked head/face disproportionality, scalp and/or occipital redundant skin folds, and prominent occiput. Clubfoot and arthrogryposis are frequently seen and might represent a consequence of the neurological damage. On neurological examination, the infants present irritability, hyperreflexia, hypertonia or spasticity, tremors, and seizures. Macular atrophy in the retina was observed and described. Brain abnormalities observed by neuroimaging and postmortem exams include markedly small brains, ventriculomegaly, multifocal brain calcifications, abnormal gyration (agyria, lissencephaly, polymicrogyria), and severe abnormalities of midline structures and the cerebellum, suggesting early damage of the developing brain. Although some of these characteristics are common to congenital infections as brain calcifications, in general the clinical effect is much more severe than cytomegalovirus, rubella, or toxoplasmosis.

Rare exposure and rare defect

This criterion is not valid for ZIKV infection, because of a wide exposure and a prevalent outcome (microcephaly).

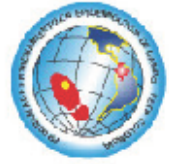
¹SIAT, Brazilian Teratogen Information Service, Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil; ²Post-Graduate Program in Genetics and Molecular Biology, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil; ³UNIVATES University, Brazil; ⁴Veterinary Sciences Faculty, UniRitter Laureate International Universities, Brazil; ⁵Obstetrics and Gynecology Department, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil. Correspondence: L Schuler-Faccini (lavinia.faccini@ufrgs.br).

doi:10.1002/cpt.386

3. Minigrant ganado como investigadora principal, relacionado con o projeto

El 01/02/2016 la Organização Mundial de Saúde declaró que la microcefalia y otros trastornos neurológicos del recién nacido y el Síndrome de Guillain-Barré podían estar relacionadas al virus zika (ZIKAV). La epidemia de microcefalia como consecuencia del ZIKAV, ocurrida en Brasil, puso en evidencia un escenario complejo. Desde entonces mucho se ha avanzado en el conocimiento e implicancias de esta nueva entidad para la salud humana, denominada hoy Síndrome Congénito por ZIKAV. Los países de la región comenzaron a implementar diferentes acciones focalizadas a la detección de microcefalia y otras anomalías congénitas. Estas acciones incluyeron fundamentalmente: capacitación, adecuación de los sistemas de información y desarrollo de normativas. Uruguay debe prepararse para este desafío tanto del punto de vista epidemiológico como sanitario para poder dar respuestas oportunas a las demandas generadas. El presente proyecto de investigación apuntó a desarrollar un sistema de vigilancia epidemiológica de aquellas anomalías congénitas relacionadas a la exposición al ZIKAV durante la gestación. A través de tres objetivos principales: 1) Mejorar los sistemas de información en anomalías congénitas, 2) generar la línea de base microcefalia y otras anomalías de sistema nervioso central usando múltiples fuentes y 3) brindar apoyo técnico y capacitación sobre anomalías congénitas con énfasis en Zika Congénito. Se diseñó y desarrolló una herramienta web sencilla de fácil llenado, accesible al usuario para recabar la información en forma directa la que contempló las recomendaciones internacionales de respecto a la colecta de información sobre las complicaciones del virus zika. Complementariamente se desarrollaron tutoriales de capacitación del sistema en línea, elaborados cuidadosamente con un componente visual y auditivo profesional, lo que representa un aporte fundamental para mejorar el sistema de vigilancia de anomalías congénitas en Uruguay. Pretendemos ejecutar un plan que comprenda la difusión de éstas nuevas herramientas y una capacitación institucional personalizada con la finalidad de disminuir el subregistro de defectos congénitos. Se determinó la

prevalencia nacional de las anomalías seleccionadas (por 10.000, nacidos vivos y óbitos fetales) de acuerdo a reportes del Sistema Informático Perinatal-SIP, Registro Nacional de Defectos Congénitos y Enfermedades Raras-RNDCER y certificados de defunción resultando en: microcefalia: 1,20; hidrocefalo congénito: 2,28; holoprosencefalia: 0,71; hidranencefalia: 0,54; otras anomalías de sistema nervioso central 1,8; mielomeningocele 2,32. En conjunto este grupo de patologías representó el 5% del total de las notificaciones al RNDCER. El empleo de las curvas de Intergrowth-21st demostró que el 1,4% (2904) de los recién nacidos vivos en Uruguay (213.172) en el período preZika (2010-2014) presentaron microcefalia, pero solamente en 0,2 % (476) de los casos ésta fue severa (Z score -3). Esta curva se mostró mas específica comparada con las curvas OMS. La intervención realizada en el mayor centro de referencia de la atención neonatal en el país mostró mejoría en la calidad de las notificaciones. Finalmente el desarrollo de esta pesquisa pretendió aumentar los conocimientos necesarios para la orientación de acciones de salud pública a partir de esta emergente entidad, desde un enfoque integral.



CERTIFICADO DE PRESENTACIÓN A

Mariela Larrandaburu

y equipo: Karina Griot, Leticia Rodríguez, Carina Viejo, Marinés Figueroa y Mónica Castro

En reconocimiento a la presentación de mini-grant,
"Síndrome Congénito por Zika Virus, oportunidad para el fortalecimiento del sistema de vigilancia del Registro Nacional de Defectos Congénitos y Enfermedades Raras-RND CER en Uruguay," durante la 10a Conferencia Científica Regional de TEPHINET: Seguridad Sanitaria en las Américas: El Reto de un Acercamiento Interdisciplinario
15-18 de mayo de 2018

Dr Dionisio José Herrera Guibert
Director, TEPHINET



Dra Martha Lucía Ospina Martínez
Directora General, Instituto Nacional de Salud

4. Declaração de Interesse Ministerial




LA MINISTRA DE SALUD PÚBLICA

RESUELVE:

- 1º) Declárase de Interés Ministerial la capacitación de la Técnico V Profesional, perteneciente a la Unidad Ejecutora 003, Dirección General de la Salud, (puesto 55984, Plaza N° 45, C.I. 1.723.772-7), **Dra. Mariela Larrandaburu Prieto**, de Doctorado en el Programa de Pos-Graduación en Genética y Biología Molecular de la Universidad Federal del Estado de Rio Grande do Sur (UFRGS) de la ciudad de Porto Alegre, República Federativa del Brasil;
- 2º) Establécese que dicha actividad no generará gastos para esta Secretaria de Estado.
- 3º) La Dra. Larrandaburu deberá presentar constancia de participación y un informe sobre el contenido del Doctorado, en el Departamento de Relaciones Internacionales.
- 4º) Pase al Área de Gestión Humana quien notificará a la interesada. Tome nota el Departamento de Relaciones Internacionales. Cumplido, archívese.

Ord. N° 369
Ref. N° 001-3-3903-2014
NM.-



Dra. SUSANA MUÑIZ
MINISTRA DE SALUD PÚBLICA

PREVENCION PRIMARIA DE LOS DEFECTOS CONGENITOS

A Mariela,
Para beneficio de
los vrgz y:tos del
mañana

Rio
98.10.09

O presente trabalho
aspira ser uma
homenagem humilde
a meu grande mestre
Eduardo Castilla
(1933-2017)



La Montonera, Argentina, Noviembre 2017