

Freqüência das malformações múltiplas em recém-nascidos na Cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, e fatores sócio-demográficos associados

Frequency of multiple neonatal malformations in Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil, and associated socio-demographic factors

Martha Lopes Schuch de Castro ¹
 Cristiane de Jesus da Cunha ¹
 Patrick Botelho Moreira ¹
 Ricardo Ramires Fernández ¹
 Gilberto Lima Garcias ^{1,2}
 Maria da Graça Martino-Röth ¹

Abstract

This study aimed to estimate the frequency and to correlate the possible causal agents and monitor the occurrence of multiple neonatal malformations in Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil. The study included all births from 1990 to 2002 in the local maternity hospitals with birth weight > 500g. Each newborn presenting a malformation (case) was assigned a live matched neonate (control) without any malformation and of the same sex. A database was established by filling out the ECLAMC – MONITOR forms, 1982 edition, tabulated with SPSS. Statistical analysis used Student t and χ^2 . During the study period, 71,500 children were born, of whom 0.11% presented multiple malformations. Significant results were found for birth weight, twin births, parents' ethnic background, paternal age, and number of previous abortions and stillbirths. In Pelotas, the proportion of newborns with malformations during the study period was 1.37%. Of these, 8.1% presented multiple malformations, predominantly in females and in births occurring during the winter.

Abnormalities; Risk Factors; Infant Newborn

Introdução

As malformações congênitas constituem alterações de estrutura, função ou metabolismo presentes ao nascer, que resultam em anomalias físicas ou mentais, podendo ou não ser simples ou múltiplas e de maior ou menor importância clínica. Cerca de 2 a 3% dos recém-nascidos são portadores de uma ou mais malformações congênitas, sendo responsáveis por 20% da mortalidade neonatal e 30 a 50% da mortalidade perinatal nos países desenvolvidos ¹.

Malformações secundárias simples estão presentes em cerca de 14% dos recém-nascidos, e ao redor de 90% das crianças com três ou mais malformações secundárias também apresentam um ou mais defeitos importantes. Dos nascidos com malformações congênitas clinicamente significativas, 0,7% é portador de malformações múltiplas, sendo que a maioria morre na infância. Somente 40% desses têm o diagnóstico de uma síndrome conhecida. O diagnóstico correto da anomalia específica constitui condição imprescindível para o prognóstico e para a elaboração de um plano de tratamento da criança afetada, assim como para o aconselhamento genético dos pais ².

As malformações múltiplas podem ser decorrentes de cromossomopatias (6,1%), de mutações gênicas que obedecem a padrões de herança mendeliana (7,5%), de origem multifatorial (20% dos casos), ou de origem ambiental

¹ Faculdade de Ciências Biológicas, Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, Brasil.

² Instituto de Biologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brasil.

Correspondência

M. L. S. Castro
 Faculdade de Ciências Biológicas, Universidade Católica de Pelotas.
 Rua Gonçalves Chaves 3645, apto. 204, Pelotas, RS 96015-560, Brasil.
 marthals@terra.com.br

(6,5%). Contudo, o percentual de malformações congênicas em que não se identifica a etiologia está em torno dos 60%. As anomalias múltiplas podem ser, ainda, derivadas de um único evento malformativo primário ou de um determinado fator mecânico, denominada seqüência. Ocorrem ainda em estruturas de localização anatômicas distintas e distantes entre si, que se repetem em dois ou mais indivíduos, denominada associação. Portanto, uma associação é a ocorrência não causal, em um ou mais indivíduos, de anomalias múltiplas não reconhecidas como um defeito de campo, uma seqüência ou uma síndrome. Quando se caracterizam por um grupo de sintomas, associação de sinais e sintomas que se relacionam com situações de desordens específicas e inespecíficas, são denominadas síndromes³.

Nas populações humanas em geral, muitos são os casos de malformações congênicas, cada qual apresentando características próprias quanto à incidência, influência genética, gravidade e morbidade associadas. Diversas vezes, essas anomalias apresentam-se combinadas, verificando-se comprometimento em diversos sistemas do organismo do recém-nascido, o que determina a importância de identificar tais associações, sua incidência, bem como sua etiologia.

Neste estudo, as associações entre duas ou mais malformações são tratadas por malformações múltiplas.

Material e métodos

O presente projeto teve seu início em 1990 e, desde então, vem sendo realizado com todos os nascimentos nos berçários de todos os hospitais de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil (Beneficência Portuguesa, Hospital São Francisco de Paula, Hospital Escola da FAU, Santa Casa de Misericórdia de Pelotas e Hospital Miguel Piltcher), com aprovação dos comitês de ética dos mesmos, segundo metodologia descrita no *Manual Operacional ECLAMC-MONITOR* do Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênicas (ECLAMC – <http://eclamc.ioc.fiocruz.br/>).

Neste estudo, retrospectivo e do tipo caso-controle, de base secundária, todos os recém-nascidos foram examinados por pediatras, segundo protocolo de cada maternidade. Um segundo exame foi feito por acadêmicos dos cursos de medicina da Universidade Federal de Pelotas (UFPel) e da Universidade Católica de Pelotas (UCPel), especialmente treinados para a detecção de anomalias congênicas. Os recém-

nascidos portadores de malformação foram reexaminados por especialistas do projeto.

Para os recém-nascidos com malformações (caso) tomou-se um neonato vivo, controle pareado a ele, não malformado e de igual sexo que nasceu no mesmo hospital imediatamente depois do recém-nascido malformado.

Para a formação do banco de dados foram tomados todos os dados obtidos, entre 1º de janeiro de 1990 e 31 de dezembro de 2002, por meio do preenchimento dos formulários modelo do ECLAMC, codificados e, posteriormente, tabulados pelo programa SPSS for Windows, versão 10.0 (SPSS Inc., Chicago, Estados Unidos). Foram analisadas a frequência dos recém-nascidos com malformações múltiplas, bem como a sua relação com fatores maternos e do próprio recém-nascido, por intermédio do teste *t* de Student e do χ^2 ; em que serão considerados significativos os valores estatísticos com coeficiente de significância $p \leq 0,05$.

Foram considerados todos os nascimentos, vivos ou mortos, de 500g ou mais de peso, ocorridos no hospital a partir de seu ingresso no programa. Não se consideraram os nascimentos ocorridos fora do hospital e que posteriormente ingressaram no setor de neonatologia. Todos os recém-nascidos, vivos ou mortos, foram examinados clinicamente, em busca de malformações, e esta observação se estendeu até sua alta hospitalar.

Na definição e descrição das malformações, julgou-se malformação toda a alteração morfológica, interna ou externa, clinicamente diagnosticável, com um aceitável grau de certeza antes da alta hospitalar, em todo recém-nascido.

Resultados e discussão

Em Pelotas, nesses 13 anos de avaliação, nasceram 71.500 crianças, dentre as quais 980 foram malformados (1,37%), dessas, 78 (8,1%) recém-nascidos apresentavam malformações múltiplas. Não são facilmente encontrados na literatura estudos que avaliem de modo similar recém-nascidos multimalformados; entretanto, Asindi et al.⁴, em sua avaliação realizada na Arábia Saudita, também encontraram frequência semelhante, de 8,8% de crianças com associações de múltiplas anomalias.

Foram verificadas várias associações entre as malformações, sendo mais freqüentes as que envolviam anomalias craniofaciais e membros (11%), anomalias geniturinárias e membros (3,1%), e diferentes alterações nos membros (3,1%). Em seu estudo, Stoll et al.⁵ encontraram, ainda, que houve uma predominância

de deficiências de membros do lado esquerdo quando havia uma associação com defeitos genitais graves. Assim como verificaram que anomalias de membros eram mais frequentemente unilaterais do que bilaterais, quando associadas à gastrosquise ou a defeitos de esqueleto axial. De outra forma, associações envolvendo lábio leporino, com ou sem palato fendido, ou micrognatia, eram bilaterais. Evans et al.⁶ encontraram valores estatísticos indicando associação de malformações múltiplas associadas e defeitos de membros. Rosano et al.⁷ encontraram uma ocorrência maior na associação de defeitos pré-axiais de membros com microtia, atresia esofágica, atresia anorretal, defeitos cardíacos, disgenesia unilateral dos rins, assim como, alguns defeitos de esqueleto axial e defeitos pós-axiais com hipospádia, além de outros.

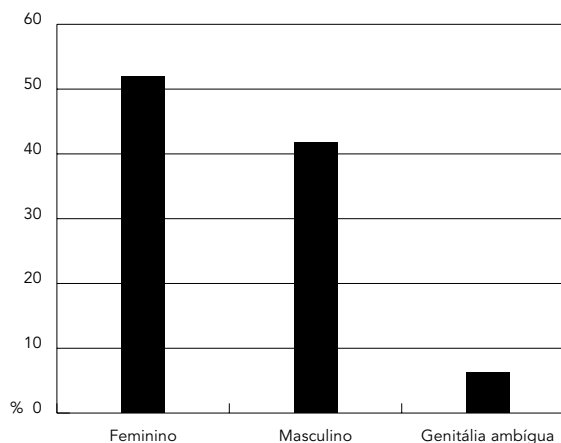
A distribuição de gênero, neste trabalho, entre as 79 crianças foi de 41 (51,9%) de meninas, 33 (41,8%) de meninos (razão de 1,2:1) e 4 (5,1%) de recém-nascidos com genitália ambígua, não se observando diferenças estatisticamente significativas no sexo dos afetados (Figura 1). Asindi et al.⁵ encontraram uma frequência maior de meninos, com uma razão sexual de 1,2 menino:1 menina.

Segundo alguns pesquisadores, como Vrijheid et al.⁸, e que também é de conhecimento geral, muitos são os fatores que podem aumentar o risco, ou atuarem como pré-disponentes para o nascimento de um recém-nascido malformado. Devido a esse fato, foram analisados neste trabalho, características e condições do recém-nascido, bem como maternas, com a finalidade de avaliar a contribuição ou a relação dessas variáveis com os recém-nascidos com malformações múltiplas. Na Tabela 1, estão contidas as características e fatores dos recém-nascidos com malformações múltiplas comparadas as dos recém-nascidos controles.

Verificou-se que os recém-nascidos com malformações múltiplas apresentaram baixo peso ao nascer (37,9%), em maior número do que os recém-nascidos controles (4,9%), com $p < 0,001$, e essa mesma diferença foi encontrada com relação à média dos pesos. A frequência de nascidos mortos foi bem mais alta entre os recém-nascidos com malformações múltiplas, 12,7% do que entre os controles, 3,3%. Também se apresentou altamente significativo estatisticamente o percentual de óbitos hospitalares entre os malformados (27,8%), quando comparado aos controles (1,6%), confirmando que as malformações congênicas são uma das principais causas de mortalidade perinatal. Observou-se que a gemelaridade foi um fator

Figura 1

Freqüência do sexo entre os recém-nascidos com malformações múltiplas na Cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil.



importante, pois houve 6,3% de gestações gemelares entre os recém-nascidos com malformações múltiplas, enquanto que entre os recém-nascidos controles não ocorreu nenhum caso.

Entre o grupo de recém-nascido com malformações múltiplas, 25,3% apresentavam outros casos de malformações na família, enquanto 16,4% ocorriam entre os recém-nascidos controles. Esse resultado demonstra um fator familiar importante, no qual pode estar envolvida a predisposição genética ou multifatorial dessas anomalias. Czeizel et al.⁹ descrevem vários casos de diagnóstico familiar de malformações nos pais, nos casos de recém-nascidos com malformações de membros.

Embora alguns autores citem o número de gesta como um fator de risco para anomalias congênicas⁸, neste estudo não foram encontradas diferenças significativas, uma vez que somente na primeira gesta ocorreu um maior número de malformados em relação ao controle.

Analisando-se a etnia dos antepassados dos recém-nascidos com malformações múltiplas, verificou-se que entre esses, ocorreu uma frequência maior de negróides (12,7%) do que entre os recém-nascidos controles (9,8%), e essa diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$). A frequência das anomalias congênicas pode variar em diferentes populações, de acordo com a área geográfica e também com a origem étnica¹⁰.

A sazonalidade é um fator importante para alguns tipos de malformações como, por exemplo, os defeitos de fechamento do tubo neural.

Tabela 1

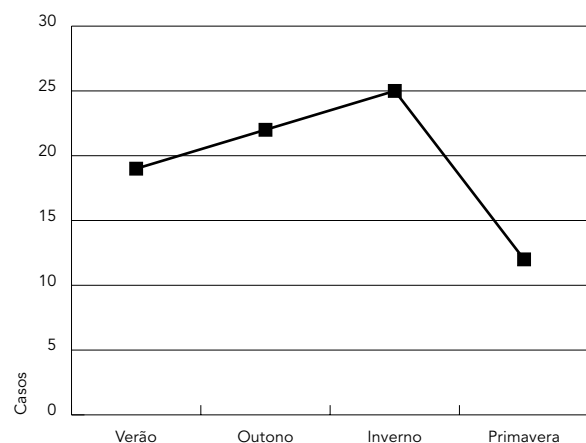
Dados demográficos dos recém-nascidos com malformações múltiplas e seus controles.

Variável	Casos (n = 78)	Controles (n = 61)	p-valor
Peso ao nascer			
Baixo (< 2.500g)	30 (37,9%)	3 (4,9%)	< 0,001
Normal (> 2.500g)	37 (46,8%)	56 (91,8%)	
Média (g)	2.571,04 (± 926,71)	3.178,47(± 469,92)	
Gemelaridade			
Gravidez gemelar	5 (6, 3%)	0	0,06
Gravidez singular	73 (92,4%)	58 (95,1%)	
Nascimento			
Vivo	68 (86,1%)	58 (95,1%)	0,07
Morto	10 (12,7%)	2 (3,3%)	
Malformado na família			
Sim	20 (25,3%)	10 (16,4%)	< 0,05
Não	46 (58,2%)	50 (82,0%)	
Gesta			
1	26 (32,9%)	15 (24,6%)	0,24
2	19 (24,1%)	19 (31,1%)	
3	7 (8,9%)	12 (19,7%)	
> 4	18 (22,8%)	13 (21,3%)	
Etnia dos antepassados			
Caucasóide	53 (84,1%)	59 (89,1%)	< 0,05
Negróide	10 (12,7%)	6 (9,8%)	

Dados analisados pelo teste χ^2 e t Student (média).

Figura 2

Sazonalidade dos casos com malformações múltiplas na Cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil.



Porém, para os recém-nascidos com malformações múltiplas da Cidade de Pelotas, não se detectaram diferenças significativas com relação à época do ano em que nasceram, apenas aconteceu um decréscimo na primavera (15,2%), enquanto nas demais estações a frequência variou entre 24,1% e 31,6%, conforme apresentado na Figura 2.

Como a etiologia das anomalias congênitas permanece em grande parte desconhecida, faz-se necessário investigar fatores de risco relativos a dados maternos e paternos, como estilo de vida, idade, paridade e escolaridade, entre outros⁸. Nos dados demográficos dos pais analisados (Tabela 2), como idade paterna, consanguinidade, local de moradia – rural ou urbana –, doenças agudas maternas durante o primeiro trimestre de gravidez, doenças crônicas maternas, uso de medicamentos pela mãe e escolaridade materna, não se perceberam diferenças estatísticas significativas entre casos e controles, demonstrando que esses fatores não

Tabela 2

Dados demográficos dos pais dos recém-nascidos com malformações múltiplas e dos recém-nascidos controles.

Variáveis	Casos (n = 79)	Controles (n = 61)	p-valor
Idade materna (anos)			
< 20	15 (19,0%)	7 (11,5%)	0,44
20-34	51 (64,6)	41 (67,2%)	
≥ 35	10 (12,7%)	10 (16,4%)	
Média	26,57±6,99	27,09±7,39	0,06
Idade paterna (anos)			
< 20	1 (1,3%)	4 (6,6%)	0,05
20-40	68 (86,1%)	42 (68,9%)	
≥ 41	6 (7,6%)	11 (18,0%)	
Média	30,41±7,36	31,67±9,58	0,39
Escolaridade materna			
Baixa	51 (64,6%)	44 (72,1%)	0,67
Média	13 (16,5%)	15 (24,6%)	
Alta	4 (5,1%)	2 (3,3%)	
Local de moradia			
Rural	6 (7,6%)	1 (1,6%)	0,18
Urbana	68 (86,1%)	58 (95,1%)	
Doença aguda materna			
Sim	42 (53,2%)	28 (45,9%)	0,16
Não	34 (43,0%)	33 (54,1%)	
Doença crônica materna			
Sim	13 (16,5%)	5 (8,2%)	0,25
Não	60 (75,9%)	53 (86,9%)	
Uso de medicamentos pela mãe			
Sim	66 (83,5%)	43 (70,5%)	0,12
Não	11 (13,9%)	17 (27,9%)	
Abortos prévios			
Sim	12 (15,2%)	1 (1,6%)	< 0,02
Não	58 (73,4%)	58 (95,1%)	
Natimortos prévios			
Sim	12 (15,2%)	4 (6,5%)	0,05
Não	58 (73,4%)	56 (91,8%)	

Dados analisados pelo teste χ^2 e t Student (média).

influíram no nascimento dos recém-nascidos com malformações múltiplas, que fizeram parte deste estudo. Czeizel et al.⁹ encontraram diferenças significativas entre o nível de escolaridade dos pais dos recém-nascidos com malformações isoladas congênitas radiais e tibiais.

Entretanto, a ocorrência de abortos prévios entre as mães dos recém-nascidos com malformações múltiplas (15,2%) foi estatisticamente maior ($p < 0,02$) do que entre as mães dos re-

cém-nascidos controles (1,6%). Assim como, também foi significativamente maior ($p = 0,05$) a ocorrência de natimortos prévios para as mães dos recém-nascidos com malformações múltiplas (15,2%) do que para as mães dos recém-nascidos controles (6,5%), reforçando o fato de que há uma forte predisposição familiar para as malformações múltiplas.

Quanto à idade materna, apenas na faixa de mães mais jovens (< 20 anos) se observou uma

freqüência maior de malformações múltiplas (19%) em relação aos controles (11,5%), nas demais faixas etárias maternas não se observaram diferenças. Este resultado pode estar relacionado à situação de imaturidade materna, indicando condições de estilo de vida e outros fatores ambientais ¹¹.

Conclusões

Na Cidade de Pelotas, a ocorrência de recém-nascidos que apresentavam malformações ao nascer, no período do estudo, foi de 1,37%. Dentro desta, a freqüência de recém-nascidos com malformações múltiplas é de 8,1%, predominantemente no sexo feminino (51,9%), sendo menor nos nascimentos ocorridos na primavera (15,2%). Entre o grupo de recém-nascidos com malformações múltiplas, 25,3% apre-

sentavam outros casos de malformações na família, enquanto 16,4% ocorriam entre os recém-nascidos controles. Tal resultado demonstra um fator familiar importante, em que pode estar envolvida a predisposição genética ou multifatorial dessas anomalias.

Um grande número de anomalias congênitas ainda é de etiologia desconhecida, especialmente aquelas com tão amplo espectro, como as que foram avaliadas neste estudo. Todavia, procurou-se realizar uma análise o mais ampla possível, relacionando um grande número de fatores de risco às malformações múltiplas. Mais estudos são, no entanto, necessários, mas este já servirá de base para os futuros trabalhos relacionados às anomalias múltiplas, em Pelotas, tentando buscar, sempre, um melhor entendimento dessas alterações, para com isso, orientar e poder realizar trabalhos de prevenção junto à população.

Resumo

Este estudo visa determinar a freqüência, correlacionar possíveis agentes causais e monitorizar a ocorrência de malformações múltiplas na população de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. Abrange todos os nascimentos ocorridos entre 1990 e 2002 nas maternidades de Pelotas, com peso superior a 500g. Para cada recém-nascido malformado (caso), tomou-se um neonato vivo (controle), pareado a ele, sem malformação e de igual sexo. Formou-se um banco de dados mediante o preenchimento dos formulários-modelo ECLAMC – MONITOR edição 1982, que foram tabulados pelo programa SPSS. Para a análise estatística, utilizou-se o Teste t de Student e χ^2 . No período em estudo nasceram 71.500 crianças. Dentre essas, 0,11% recém-nascidos apresentaram malformações múltiplas. Foram encontrados resultados significativos para o peso, gemelalidade e nascimento, a etnia dos antepassados, a idade paterna, o número de abortos e natimortos prévios. Em Pelotas, a ocorrência de recém-nascidos que apresentavam malformações ao nascer, no período do estudo, foi de 1,37%. A freqüência de recém-nascidos com malformações múltiplas é de 8,1%, predominantemente no sexo feminino e nos nascimentos ocorridos no inverno.

Malformações; Fatores de Risco; Recém-nascido

Colaboradores

M. L. S. Castro, C. J. Cunha, P. B. Moreira e R. R. Fernández realizaram a monitoração e a revisão dos exames dos recém-nascidos e escreveram o artigo. G. L. Garcias e M. G. Martino-Röth revisaram o texto do artigo.

Referências

1. Belmonte PL, Sfendrych RL, Sanchez RC, Isfer EV. Ultra-sonografia obstétrica morfológica. *Rev Bras Med Gin Obstet* 1996; 7:328-36.
2. Jones LK. Padrões reconhecíveis de malformações congênitas. São Paulo: Editora Manole; 1998.
3. Mustacchi Z, Peres S. Genética baseada em evidências – síndromes e heranças. São Paulo: CID Editora; 2000.
4. Asindi AA, Al Hifzi I, Bassuni WA. Major congenital malformations among Saudi infants admitted to Asir Central Hospital. *Ann Saudi Med* 1997; 2:250-3.
5. Stoll C, Rossano A, Botto LD, Erickson D, Khoury MJ, Olney RS, et al. On the symmetry of limb deficiencies among children with multiple congenital anomalies. *Ann Genet* 2001; 44:19-24.
6. Evans JA, Vitez M, Czeizel A. Congenital abnormalities associated with limb deficiency defects: a population study based on cases from the Hungarian Congenital Malformation Registry (1975-1984). *Am J Med Genet* 1994; 49:52-66.
7. Rosano A, Botto LD, Olney RS, Khoury MJ, Ritvo A, Goujard J, et al. Limb defects associated with major congenital anomalies: clinical and epidemiological study from the International Clearinghouse Birth Defects Monitoring Systems. *Med Genet* 2000; 93:110-6.
8. Vrijheid M, Dolk H, Stone D, Abramshy L, Alberman E, Scott JES. Socioeconomic inequalities in risk of congenital anomaly. *Arch Dis Child* 2000; 82:349-52.
9. Czeizel AE, Vitéz M, Kodaj I, Lenz W. A family study on isolated congenital radial and tibial deficiencies in Hungary, 1975-1984. *Clin Genet* 1993; 44:32-6.
10. Murray JC. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. *Clin Genet* 2002; 61:248-56.
11. Al-Saddon I, Hassan GG, Yacoub AA-H, Altoma E. Depleted uranium and health of people in Basrah: epidemiological evidence. Incidence and pattern of congenital anomalies among births in Basrah during the period 1990-2000. http://www.iraq.be/ned/archief/Depleted%20Uranium_bekstanden/ (acessado em 21/Mar/2003).

Recebido em 12/Nov/2004

Versão final reapresentada em 25/Jul/2005

Aprovado em 27/Jul/2005