



ARTIGO ORIGINAL

Determining the frequency of morphological characteristics in a sample of Brazilian children ☆,☆☆



Eduardo Perrone^{a,*}, Thais Arbocese Zanolla^a, Rodrigo Ambrosio Fock^a,
Ana Beatriz Alvarez Perez^a e Decio Brunoni^b

^a Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), Departamento de Morfologia e Genética, São Paulo, SP, Brasil

^b Universidade Presbiteriana Mackenzie, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 13 de agosto de 2016; aceito em 20 de dezembro de 2016

KEYWORDS

Anomalies;
Morphological;
Frequency;
Brazilian;
Children

Abstract

Objective: To establish the frequency of 82 morphological features in a sample of Brazilian children (between 3 and 13 years old), to understand the influence of age, gender, and ethnicity. **Methods:** This was a cross-sectional study that evaluated 239 children with typical development (between 3 and 13 years old) regarding the presence of 82 morphological characteristics. A previously described protocol, based on the London Dysmorphology Database, was applied to evaluate the sample. This protocol was culturally adapted to Brazilian Portuguese.

Results: The frequency of 82 morphological characteristics was established in the sample; of 82 characteristics, 50% were considered morphological anomalies (frequency less than 4%). At least 25% of the sample presented more than one minor morphological anomaly. Age was shown to influence the frequency of the following morphological characteristics: widow's peak, prominent antihelix, prominent upper lip, irregular or crowded teeth, and clinodactyly, but had no influence on the frequency of minor morphological anomalies. Gender influenced dysplastic ears and attached earlobe, but had no influence on the frequency of minor morphological anomalies; ethnicity showed influence on camptodactyly and prominent antihelix. A statistically significant divergence was observed regarding 43 of the 73 morphological characteristics that could be compared with literature data (58.9%).

Conclusions: The study determined the frequency of 82 morphological characteristics in 239 children with typical development. Age was the variable that showed more influence on

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.12.010>

☆ Como citar este artigo: Perrone E, Zanolla TA, Fock RA, Perez AB, Brunoni D. Determining the frequency of morphological characteristics in a sample of Brazilian children. J Pediatr (Rio J). 2017;93:592–600.

☆☆ Trabalho vinculado à Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mails: eduperrone@uol.com.br, duperrone@gmail.com (E. Perrone).

PALAVRAS-CHAVE

Anomalias;
Morfológicas;
Frequência;
Brasileiras;
Crianças

the frequency of morphological characteristics, and comparison with literature data showed that the frequency depends on variables such as age and ethnicity.

© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Determinação de frequência de características morfológicas em uma amostra de crianças brasileiras

Resumo

Objetivo: Estabelecer a frequência de 82 características morfológicas em uma amostra de crianças brasileiras (entre três e 13 anos), para entender a influência da idade, do sexo e da etnia.

Métodos: Estudo transversal. Avaliamos 239 crianças com desenvolvimento típico (entre três e 13 anos), em relação à presença de 82 características morfológicas. Aplicamos um protocolo descrito anteriormente, baseado no *London Dysmorphology Database*, para avaliar nossa amostra. Esse protocolo foi culturalmente adaptado ao português do Brasil.

Resultados: A frequência de 82 características morfológicas foi estabelecida em nossa amostra; de 82 características, 50% foram consideradas anomalias morfológicas (frequência inferior a 4%). Pelo menos 25% da nossa amostra apresentaram mais de uma anomalia morfológica menor. A idade mostrou influência na frequência das seguintes características morfológicas: "bico de viúva", "anti-hélice proeminente", "lábio superior proeminente", "dentes irregulares ou encavalados" e "clinodactilia", mas não teve influência na frequência de anomalias morfológicas menores. O sexo mostrou influência nas seguintes características: "orelhas displásicas" e "lóbulo da orelha aderente", mas não teve influência na frequência de anomalias morfológicas menores; a etnia mostrou influência na "camptodactilia" e "anti-hélice proeminente". Houve divergência (estatisticamente significativa) em 43 características morfológicas de 73 que pudemos comparar com os dados da literatura (58,9%).

Conclusões: Estabelecemos a frequência de 82 características morfológicas em 239 crianças com desenvolvimento típico. A idade foi a variável que mostrou maior influência na frequência de características morfológicas e a comparação com dados da literatura mostrou que a frequência depende de variáveis como idade e etnia.

© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Uma anomalia morfológica é um fenótipo que se distancia de maneira substancial daquele observado numa população de referência.¹ Esse afastamento pode ser definido quando a característica fenotípica ocorrer em menos de 2,5% da população.¹ Alguns autores consideram o limiar estatístico de 4% para definição.² As anomalias morfológicas são classificadas em maiores, quando sua presença resulta em consequências médicas para o indivíduo, e menores, quando não geram tais repercussões.² A presença de anomalias morfológicas menores é considerada um indicador do processo de desenvolvimento embriológico anormal, portanto estudos já apontaram a correlação entre anomalias morfológicas menores e anomalias morfológicas maiores.²⁻⁴

A maioria dos estudos de frequência de características morfológicas avaliaram recém-nascidos²⁻⁵ e sabe-se que características morfológicas podem se alterar conforme a idade.⁶⁻¹¹

O levantamento mais recente de frequência de características morfológicas em uma amostra de crianças holandesas entre oito e 14 anos foi feito por Merks et al.¹²

Não há dados de levantamento de frequência de características morfológicas em uma amostra de crianças

brasileiras. Além disso, a definição de uma anomalia morfológica menor envolve um conceito estatístico. Com base nesses pressupostos, os objetivos deste trabalho foram determinar a frequência de 82 características morfológicas em uma amostra de crianças com desenvolvimento típico e verificar a influência das variáveis idade, gênero e etnia sob a frequência delas.

Métodos

Seleção da amostra

As crianças selecionadas preencheram os seguintes critérios de inclusão: ter entre três e 13 anos e história de desenvolvimento típico, caracterizada pela ausência de atraso de desenvolvimento neuropsicomotor e/ou transtornos psiquiátricos.

Considerações estatísticas

Considerando-se um nível de confiança de 95% e um intervalo de confiança de 5%, e com base em dados prévios de literatura sobre frequência de anomalias menores na

população,²⁻⁴ foi calculada a amostra de 200 crianças. Para compensarmos eventuais perdas, avaliamos 239 crianças.

Variáveis categóricas foram descritas em termos de frequências. Para comparar as frequências das características morfológicas com as já descritas, usamos o teste Z para comparação entre duas proporções.

Para determinar se a frequência de cada anomalia diferia de modo estatisticamente significativa conforme gênero, faixa etária e etnia, usou-se o teste qui-quadrado ou o exato de Fisher. Foram considerados significantes os resultados com $p \leq 0,05$. A análise estatística foi feita com o *software* SPSS para a análise estatística (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics para Windows, versão 20.0. NY, EUA).

Aplicação do protocolo e avaliação morfológica das crianças

As crianças foram avaliadas seguindo protocolo em que constam 82 características morfológicas baseadas na definição do *London Dysmorphology Database* (LDDDB). O LDDDB é uma base de dados em dismorfologia que enumera aproximadamente 2.000 características. O protocolo usado para avaliar as 82 características já foi previamente usado por Miles et al. para avaliar crianças com transtorno do espectro do autismo (TEA).¹³ Esse protocolo está sendo validado para aplicação em crianças TEA no Brasil e parte desse processo depende da aplicação em crianças com desenvolvimento típico. Optamos, portanto, por aplicar esse protocolo à nossa amostra. A definição do conceito de algumas características morfológicas foi alterada em relação à definição prévia dada pelo LDDDB, após consenso entre quatro médicos geneticistas (autores do estudo), para torná-las mais objetivas. As características com a descrição após a adaptação cultural constam na [tabela 1](#).

Para dados antropométricos, usaram-se antropômetro vertical e fita métrica. No exame morfológico, além da estatura, foram mensurados: orelhas, mãos, dedos médios das mãos e pés. As curvas usadas para definição de micro/macrotia, pés alongados/pés pequenos, mãos grandes/mãos pequenas; falanges alongadas/falanges curtas são aquelas constantes em *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*¹⁴ e adotou-se o limite de $\pm 2DP$ (desvios-padrão da média). Definiu-se como baixa estatura a medida de estatura \times idade abaixo do percentil 3 na curva da OMS.

As outras características foram pontuadas como ausentes ou presentes.

As 239 crianças foram avaliadas pelo primeiro autor deste estudo, também médico geneticista, em duas escolas municipais na cidade de Barueri (São Paulo). Optou-se por avaliar crianças da rede pública de ensino, a fim de evitar o viés de seleção étnica que pode ocorrer em escolas particulares.

Aspectos regulatórios

Este estudo foi submetido ao e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unifesp. As crianças foram avaliadas após autorização de seu responsável através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Resultados

Características gerais da amostra

Foram avaliadas 239 crianças entre três e 13 anos em escolas municipais de Barueri (SP).

A idade média da amostra foi de sete anos e nove meses \pm dois anos e 10 meses, com mediana de sete anos e seis meses.

A amostra foi composta de 111 de indivíduos do gênero masculino (46,4%). Em relação à etnia, a distribuição dos sujeitos analisados foi: 62,3% brancos ($n = 149$), 25,9% pardos ($n = 62$), 10,9% pretos ($n = 26$) e 0,8% indígenas ($n = 2$).

Determinação de frequência das características morfológicas

A [tabela 1](#) mostra as frequências encontradas para cada característica morfológica avaliada.

Das 82 características morfológicas avaliadas, 41 (50%) apresentaram frequência menor do que 4%, podem ser consideradas anomalias morfológicas. Assim, uma anomalia menor foi encontrada em 42 sujeitos (17,5%), duas em 12 (5%) e três em seis sujeitos (2,5%). Portanto, 60 crianças (25%) apresentavam pelo menos uma anomalia menor.

Determinação de frequência das características morfológicas por gênero

Das 82 características avaliadas, apenas duas mostraram frequências com diferenças significantes quando divididas por gênero: orelhas displásicas [20,7% (13,6%-28,2%) em 111 sujeitos masculinos *versus* 7% (2,58%-11,4%) em 128 sujeitos femininos, $p = 0,002$] e lóbulo da orelha aderido [10,8% (5,03%-16,57%) em 111 sujeitos masculinos *versus* 21,2% (14,1%-28,28%) em 128 sujeitos femininos, $p = 0,032$].

Determinação de frequência das características morfológicas por faixas etárias

Agrupamos os 239 sujeitos de pesquisa em cinco grupos com faixas etárias diferentes: grupo I, de três a cinco anos; grupo II, de cinco anos e um mês a sete anos; grupo III, de sete anos e um mês a nove anos; grupo IV, de nove anos e um mês a 11 anos e grupo V, de 11 anos e um mês a 13 anos.

Mostraram variações de frequência significantes a depender da idade cinco características: bico de viúva, antélice da orelha proeminente, lábio superior proeminente, dentes apinhados e clinodactilia.

A primeira das características mostrou uma diferença estatisticamente significativa quando comparamos o grupo II com o grupo III (1,6% \times 12,5%; $p = 0,032$); a segunda delas quando comparamos os grupos de I \times II; II \times III; III \times IV (14,8% \times 31,7% \times 57,5% \times 34,2%; $p < 0,05$ em todas as comparações); a terceira, quando comparamos os grupos II \times III (11,1% \times 0,0%; $p = 0,041$); a quarta, quando comparamos os grupos II \times III (4,2% \times 17,5%; $p = 0,044$) e a quinta, quando comparamos I \times II (29,6% \times 12,7%; $p = 0,024$).

A idade não influenciou a frequência de indivíduos que apresentavam pelo menos uma anomalia morfológica menor.

Tabela 1 Frequência de características morfológicas encontradas

Característica morfológica	Frequência (%)	IC (95%)	N
Baixa estatura ^a	0,8	-0,33 - 1,93	239
Padrão incomum do verticilo	20	14,65 - 25,35	215
Bico de viúva	5,9	2,91 - 8,89	239
Topete frontal ^a	1,3	-0,14 - 2,74	239
Orelhas assimétricas	5,0	2,24 - 7,76	239
Orelhas displásicas	13,4	9,08 - 17,72	239
Orelhas grandes (macrotia) ^a	0,4	-0,4 - 1,2	239
Orelhas de baixa implantação ^a	0,8	-0,33 - 1,93	239
Orelhas posteriormente rodadas ^a	0,8	-0,33 - 1,93	239
Fossetas auriculares ^a	0,0	NA	239
Orelhas proeminentes	9,6	5,87 - 13,33	239
Orelhas simplificadas	9,2	5,54 - 12,86	239
Orelhas pequenas/microtia ^a	1,7	0,06 - 3,34	239
Anti-hélice proeminente	33,9	27,9 - 39,9	239
Hélice da orelha entalhada	8,4	4,8 - 11,92	239
Hélice da orelha pregueada ^a	0,0	NA	239
Hélice da orelha dobrada	5,4	2,53 - 8,27	239
Fosseta na hélice da orelha ^a	0,0	NA	239
Hélice da orelha proeminente	9,6	5,87 - 13,33	239
Lóbulo aderido	16,3	11,62 - 20,98	239
Nariz grande/largo	15,1	10,56 - 19,64	239
Nariz curto/pequeno ^a	0,4	-0,4 - 1,2	239
Tamanho do nariz	15,5	10,91 - 20,09	239
Face assimétrica ^a	0,8	-0,33 - 1,93	239
Características faciais grosseiras ^a	0,00	NA	239
Face plana ^a	1,3	-0,14 - 2,74	239
Hipoplasia do terço médio da face ^a	1,3	-0,14 - 2,74	239
Face pequena ^a	2,1	0,28 - 3,92	239
Face longa/afilada	5,0	2,24 - 7,76	239
Face triangular	4,2	1,66 - 6,74	239
Mento com fosseta ou sulco	3,8	1,38 - 6,22	239
Mento pontudo ^a	1,3	-0,14 - 2,74	239
Região zigomática plana ^a	1,3	-0,14 - 2,74	239
Mandíbula proeminente/prognatismo	2,9	0,77 - 5,03	239
Mandíbula pequena/micrognatia	2,5	0,52 - 4,48	239
Filtro longo	12,1	8,0 - 16,3	239
Filtro proeminente/profundo	9,2	5,54 - 12,86	239
Filtro curto	8,4	4,88 - 11,92	239
Filtro simples/ausente/plano ^a	2,1	0,28 - 3,92	239
Filtro amplo	2,9	0,77 - 5,03	239
Filtro	29,7	23,91 - 35,49	239
Comissura dos lábios voltada para baixo ^a	0,8	-0,33 - 1,93	239
Forma do lábio superior em arco do cupido ^a	1,7	0,06 - 3,34	239
Macrostomia ^a	0,8	-0,33 - 1,93	239
Microstomia	2,5	0,52 - 4,48	239
Aparência de boca aberta ^a	0,4	-0,4 - 1,2	239
Lábio inferior evertido/proeminente ^a	0,8	-0,33 - 1,93	239
Lábio inferior grosso	8,8	5,21 - 12,9	239
Fenda do lábio superior não na linha média (lábio leporino) ^{a,b}	0,0	NA	239
Lábio superior proeminente	7,5	1,38 - 6,22	239
Lábio superior fino	3,8	1,38 - 6,22	239
Anormalidades do esmalte ^a	0,8	-0,33 - 1,93	239
Dentes apinhados ou irregulares	12,6	8,39 - 16,81	239
Formato anormal dos dentes ^a	2,1	0,28 - 3,92	239
Dentes pequenos ^a	0,0	NA	239
Dentes espaçados	4,6	1,94 - 7,26	239
Dentes	17,2	12,42 - 21,98	239

Tabela 1 (Continuação)

Característica morfológica	Frequência (%)	IC (95%)	N
Mãos alongadas/alargadas ^a	0,8	-0,33 - 1,93	239
Mãos pequenas	3,8	1,38 - 6,22	239
Camptodactilia ^a	1,3	-0,14 - 2,74	239
Clinodactilia	16,7	11,97 - 21,43	239
Sindactilia cutânea dos dedos das mãos ^a	0,4	-0,4 - 1,2	239
Dedos cônicos	3,8	1,38 - 6,22	239
Dedos afilados	7,5	1,38 - 6,22	239
Metacarpos hipoplásicos/curtos ^a	0,0	NA	239
Falanges curtas ^a	1,7	0,06 - 3,34	239
Falanges alargadas ^a	0,4	-0,4 - 1,2	239
Falanges alongadas ^a	1,7	0,06 - 3,34	239
Polegares alargados	7,5	1,38 - 6,22	239
Distrófica (displásica), inclusive unhas estriadas ^a	0,4	-0,41 - 1,21	235
Hiperconvexas	8,0	4,55 - 11,45	238
Unhas hipoplásicas/pequenas	2,9	0,77 - 5,03	238
Unhas curtas	10,5	6,61 - 14,39	238
Pé torto, tipo varo ^a	0,0	NA	239
Pés alongados ^a	2,1	0,28 - 3,92	239
Pés pequenos ^a	0,8	-0,33 - 1,93	239
Pés alargados	10,9	6,9 - 14,85	239
Hálux valgo	10,0	6,2 - 13,8	239
Dedos dos pés alargados	3,3	1,04 - 5,56	239
Dedos dos pés sobrepostos (inclui clinodactilia)	65,7	59,68 - 71,72	239
Dedos dos pés curtos	2,5	0,52 - 4,48	239
Sindactilia de 2-3 dedos dos pés ^a	0,4	-0,4 - 1,2	239
Sindactilia dos dedos dos pés (exceto 2-3 dedos) ^a	0,8	-0,33 - 1,93	239
Afastamento entre os dedos dos pés	9,2	5,54 - 12,86	239
Camptodactilia/dedos dos pés em martelo ^a	0,4	-0,4 - 1,2	239

^a Características consideradas como anomalias morfológicas (considerando-se o limiar de 4%).

^b Característica considerada como anomalia morfológica maior.
NA, não se aplica.

O grupo I apresentou 22,2% de sujeitos com pelo menos uma anomalia menor; o grupo II, 19,6%; o grupo III, 30,7%; o grupo IV, 32,4% e o grupo V, 36,3% ($p = 0,451$).

Determinação de frequência das características morfológicas por etnia

A proporção de indivíduos com pelo menos uma anomalia morfológica não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os diversos grupos étnicos, 23,9%, 30,7% e 34,4% dos brancos, negros e pardos, respectivamente, apresentaram pelo menos uma anomalia morfológica menor ($p = 0,407$). As únicas características que mostraram variações conforme etnias foram: "anti-hélice da orelha proeminente" (30,2% x 23,0% x 48,3% x 0% em brancos, negros e pardos e indígenas, respectivamente; $p = 0,026$) e "camptodactilia" (0% x 7,7% x 1,6% x 0% em brancos, negros e pardos e indígenas, respectivamente; $p = 0,025$).

Discussão

Em linhas gerais, encontramos uma frequência de pelo menos 25% dos indivíduos de nossa amostra que apresentavam pelo menos uma anomalia morfológica. As frequências

das características morfológicas, quando comparadas com as já descritas em literatura, mostraram discrepâncias. Ao estratificarmos as crianças por grupos etários, etnia e gênero, as variáveis idade e etnia pareceram influenciar na frequência das características.

Frequência das características morfológicas encontradas

Se considerarmos o limiar de 4% para definição de anomalia morfológica, apenas 41 das características avaliadas podem ser consideradas como tal. A maioria dessas características (39) é uma anomalia morfológica menor, exceto "fenda do lábio superior não na linha média" e a "baixa estatura", que podem apresentar implicações clínicas e associação com quadros malformativos e displasias esqueléticas, respectivamente, são consideradas anomalias morfológicas maiores.¹²

Nosso estudo revelou que 25% da amostra apresentaram pelo menos uma anomalia menor

Marden et al.,² ao avaliar RN, encontraram uma prevalência de 14,2% que apresentavam pelo menos uma anomalia morfológica menor sem anomalia morfológica maior associada; Mèhes et al.,³ 16,3%; Leppig et al.,⁴ 39,9% e Tsai et al.,⁵ 43,3% (em população de RN chineses).

A diferença de frequência encontrada entre os estudos pode se justificar pelo número de características avaliadas, pelo método de avaliação e pela etnia das crianças avaliadas.

As 41 características que não foram consideradas como anomalias morfológicas – por apresentar frequência acima de 4% em nossa amostra – são variantes morfológicas ou características normais (frequência acima de 50%).^{3,4}

Influência das variáveis idade, gênero e etnia nas características encontradas

São escassos os dados sobre a influência do gênero nas características morfológicas dos indivíduos. Marden et al.² não se debruçaram sobre a questão da influência do gênero sob as anomalias morfológicas de seus RN; Leppig et al.⁴ também não atentaram para essa questão, no entanto afirmaram que “calcanhar proeminente”, por exemplo, foi uma anomalia apenas encontrada em mulheres.

Ao contrário de Leppig et al.⁴ e Marden et al.,² Tsai et al.⁵ enfatizaram que variáveis como gênero, idade materna e idade gestacional não influenciaram na frequência de anomalias encontradas em sua amostra. A influência do gênero em variantes morfológicas não foi avaliada em qualquer deles.

Nosso estudo apontou que das 82 características morfológicas avaliadas, apenas duas mostraram diferença estatisticamente significativa quando levamos em consideração o gênero dos indivíduos: “orelhas displásicas” e “lóbulo da orelha aderido”. Essas duas características, devido a sua frequência, seriam consideradas variantes morfológicas. Para todas as outras variantes morfológicas e anomalias morfológicas, não houve influência do gênero na frequência encontrada.

Em suma, o gênero é uma variável que parece não influenciar nas características morfológicas consideradas anomalias morfológicas.

Sobre a influência da faixa etária na frequência das características encontradas, é sabido que o fenótipo das síndromes genéticas se altera com o passar do tempo,⁶⁻¹¹ assim como as características morfológicas dos indivíduos, no entanto nenhum dos estudos mencionados anteriormente permitiu aferir qual a interferência da faixa etária na frequência das características morfológicas encontradas.

Nosso estudo foi pioneiro em avaliar a influência dessa variável. Todas as características que mostraram variações estatisticamente significantes em frequência conforme a idade eram variantes morfológicas. As características que apresentaram variação na sua frequência, conforme idade, foram: “bico de viúva”, “anti-hélice proeminente”, “lábio superior proeminente”, “dentes apinhados” e “clinodactilia”.

O aparecimento da característica “dentes apinhados” após os sete anos em maior frequência talvez se deva à faixa etária em que se inicia a troca da dentição decídua das crianças.

As características “bico de viúva”, “anti-hélice proeminente” aumentaram sua frequência conforme a idade. Isso poderia refletir o fato de que algumas características, embora possam estar presentes desde o nascimento, tornam-se mais fáceis de ser identificadas em faixas etá-

rias mais avançadas. Ao contrário, a “clinodactilia” é mais facilmente percebida em faixas etárias mais jovens.

Merks et al.,¹² ao comparar a frequência de características encontradas em seu estudo – que avaliou escolares – com a frequência encontrada em estudos anteriores – que avaliaram RN – também concluíram que há importante influência da idade no fenótipo do indivíduo.

Esses achados demonstram que estudos de frequência de características morfológicas com amostras maiores em faixas etárias específicas são importantes para determinar o que é ou não considerado uma anomalia morfológica para aquele grupo etário específico.

Todas as características que apresentaram variação conforme a faixa etária foram previamente consideradas como variantes morfológicas. A idade não influenciou nas frequências encontradas das anomalias morfológicas menores.

Os aspectos étnicos merecem destaque, uma vez que as características morfológicas da cor da pele e traços faciais são usados para a categorização do que a literatura denominava raça e hoje, pelos estudos genômicos, como ancestralidade.

As estatísticas demográficas usam a autodeclarada cor da pele como indicador de ancestralidade. Assim de acordo com os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE – recenseamento 2010),¹⁵ a população brasileira é composta por 47,7% de brancos; 43,1% de pardos; 7,6% de pretos; 1,1% de amarelos e 0,4% de indígenas. A aplicação do teste qui-quadrado de aderência mostrou que há diferença entre a distribuição de nossa amostra quanto à etnia em relação à população brasileira ($p < 0,001$).

Tal diferença é previsível, pois em nosso estudo a designação étnica derivou da observação e do exame físico enquanto a do IBGE é autodeclarada. Por outro lado, a miscigenação da população brasileira é considerada uma das maiores do mundo e a informação do fenótipo morfológico, determinada por características físicas ou autodeclaradas, não é bom preditor para ancestralidade genômica.^{16,17}

A ausência de diferença estatisticamente significativa entre a proporção de indivíduos com anomalias morfológicas, quando considerada a etnia, era esperada, uma vez que anomalias morfológicas representam alterações intrínsecas de desenvolvimento e não haveria motivos para ocorrer predomínio em determinada etnia. O fato de apenas duas das 82 características morfológicas demonstrarem diferenças significantes, quando estratificadas por etnia, pode ser justificado pela ponderação étnica do avaliador na definição das características (ex.: lábio inferior grosso).

Comparação com estudo de Merks et al.¹²

Dados sobre a frequência de características morfológicas em amostras de crianças são escassos na literatura.

Nesse sentido, nossos dados são mais bem comparados com os de Merks et al.¹² Os autores foram pioneiros na determinação da frequência de características morfológicas em uma amostra da população holandesa com mediana de 11 anos. A partir dos dados obtidos na avaliação de 683 características (com o LDDb) em 923 crianças, foram estabelecidas frequências que permitiram classificar as características como anomalias ou variantes morfológicas.

Tabela 2 Características morfológicas encontradas com diferença estatisticamente significativa em comparação com estudo de Merks et al.¹²

Característica morfológica	Frequência observada (%) (Perrone, 2016)	Frequência observada (%) (Merks et al., 2006) ¹²	Estatística Z	p
Padrão incomum do verticilo	20	0,1	-13,6	< 0,001
Topete frontal	1,3	15,8	6,0	< 0,001
Orelhas assimétricas	5,0	1,7	-2,95	0,003
Orelhas displásicas	13,4	0,0	-11,2	< 0,001
Orelhas proeminentes	9,6	2,6	-4,9	< 0,001
Orelhas simplificadas	9,2	0,1	-8,9	< 0,001
Hélice da orelha entalhada	8,4	0,0	-8,8	< 0,001
Hélice da orelha proeminente	9,6	2,6	-4,9	< 0,001
Nariz grande/largo	15,1	0,4	-11	< 0,001
Nariz curto/pequeno	0,4	9,3	4,65	< 0,001
Hipoplasia do terço médio da face	1,3	0	-3,42	< 0,001
Face longa/afilada	5,0	2,2	-2,43	0,01
Face triangular	4,2	0,1	-5,79	< 0,001
Mandíbula proeminente/prognatismo	2,9	0,3	-3,88	< 0,001
Filtro longo	12,1	3,1	-5,68	< 0,001
Filtro proeminente/profundo	9,2	1,8	-5,63	< 0,001
Filtro curto	8,4	2,8	-3,92	< 0,001
Filtro simples/ausente/plano	2,1	5,3	2,1	0,03
Comissura dos lábios voltados para baixo	0,8	0,1	-1,97	0,047
Aparência de boca aberta	0,4	0,0	-1,96	0,04
Lábio inferior grosso	8,8	14,5	2,32	0,02
Lábio superior proeminente	7,5	2,1	-4,29	< 0,001
Lábio superior fino	3,8	8,9	2,66	0,007
Anormalidades do esmalte	0,8	0	-2,78	0,005
Dentes apinhados ou irregulares	12,6	0	-10,9	< 0,001
Formato anormal dos dentes	2,1	0,1	-3,8	< 0,001
Dentes espaçados	4,6	0	-6,54	< 0,001
Mãos alongadas/alargadas	0,8	0	-2,78	0,005
Mãos pequenas	3,8	0	-5,9	< 0,001
Camptodactilia	1,3	0	-3,4	0,006
Clinodactilia	16,7	3,6	-12,6	< 0,001
Dedos cônicos	3,8	0,4	-4,36	< 0,001
Polegares alargados	7,5	0,9	6,2	< 0,001
Hiperconvexas	8,0	0	-8,65	< 0,001
Unhas hipoplásicas/pequenas	2,9	0,2	-4,2	< 0,001
Unhas curtas	10,5	0,9	-7,9	< 0,001
Pés alargados	10,9	0,3	-9,3	< 0,001
Hálux valgo	10,0	2,4	-5,4	< 0,001
Dedos dos pés alargados	3,3	0,7	-3,4	< 0,001
Dedos dos pés sobrepostos (inclusive clinodactilia)	65,7	0,3	-26,7	< 0,001
Dedos dos pés curtos	2,5	0,2	-3,8	< 0,001
Sindactilia dos dedos dos pés (exceto 2-3 dedos)	0,8	0	-2,78	0,005
Afastamento entre os dedos dos pés	9,2	26,3	5,59	< 0,001

Das 73 características morfológicas avaliadas em ambos os estudos e que apresentaram uma frequência diferente de zero, em 43 (59%) houve diferença estatisticamente significativa entre as frequências encontradas em nosso estudo em relação ao de Merks et al.¹² As características que mostraram discrepância estão listadas na [tabela 2](#).

Algumas hipóteses podem ser aventadas para esclarecer essa discrepância: a composição étnica da amostra de

Merks¹² foi diferente daquela de nossa amostra (a primeira composta por caucasianos e a segunda por crianças brasileiras, fruto de miscigenação); a faixa etária dos pacientes avaliados também foi diferente; a subjetividade e o contínuo de algumas características morfológicas tornam a avaliação dependente do observador.

Usaremos alguns exemplos para ilustrar as hipóteses aventadas anteriormente.

Em relação à diferença étnica, parece paradoxal que tenhamos encontrado uma frequência menor de crianças com lábio inferior grosso em nossa amostra em comparação com a amostra de Merks¹² (8,8% x 14,5%, respectivamente). No entanto, como consideramos o critério racial na definição do que é um “lábio inferior grosso” e como essa característica é subjetiva e contínua, provavelmente valorizamos em nossa amostra apenas as crianças que tinham um lábio inferior muito grosso, o que levou a uma subestimativa dessa característica.

Tsai et al.⁵ já haviam constatado, após avaliação de 3.345 RN chineses, que a etnia influenciava na frequência das características morfológicas (prega palmar única, fenda palpebral oblíqua ascendente e bossa frontal foram encontradas com uma frequência superior a 4%, em uma amostra de RN chineses, variantes morfológicas nessa amostra).

O fato de algumas características serem contínuas e subjetivas torna difícil definir o limite para considerá-la como normal ou alterada, o que pode acabar por sub ou superestimar sua frequência.

Esse raciocínio se aplica à “clinodactilia”, cuja definição apenas explicita um “encurvamento importante no sentido lateral, geralmente observado no quinto dedo”. Essa característica foi encontrada em 16,7% dos indivíduos avaliados, em contraste com 3,6% da amostra de Merks et al.¹² Provavelmente, o último autor considerou clinodactílicas de graus mais acentuados durante sua avaliação. Caso a definição fosse mais clara quanto ao grau de encurvamento aceitável, certamente poderíamos ter encontrado uma frequência semelhante.

Outra característica avaliada que mostrou alta prevalência na amostra avaliada (65,7%), e pode ser considerada como normal, foi “dedos dos pés sobrepostos (inclusive clinodactilia)”. O que levou a essa prevalência elevada foi a inclusão do termo clinodactilia na definição, uma vez que a clinodactilia de quinto pododáctilo nas crianças é um achado comum e de avaliação subjetiva.

A mediana de idade da amostra de Merks et al.¹² foi diferente da nossa amostra (11 anos x sete anos e seis meses, respectivamente). A faixa etária dos pacientes pode ter influenciado na diferença de alguns achados. Quando dividimos nossa amostra em faixas etárias diferentes, verificamos a influência da variável idade.

Das 43 características que apresentaram frequências com discordância de frequência entre os estudos, 31 (72,1%) poderiam ser consideradas como variantes morfológicas, uma (2,4%) como característica normal e 11 (25,5%) como anomalias morfológicas. Das 30 características que apresentaram frequências semelhantes entre os estudos, 22 (73,3%) poderiam ser consideradas anomalias morfológicas e oito (26,7%) como variantes. Isso significa que a chance de encontrar uma variante morfológica no grupo dos pacientes em que houve discordância entre os dados encontrados é oito vezes maior do que no grupo em que houve concordância (OR:8; p < 0,001, IC 95% 2,7-23,0). Como as variantes morfológicas são caracterizadas por apresentar uma frequência acima de 4% e por um contínuo da característica, é fácil compreender que elas serão de mais difícil avaliação, e, portanto, mais sujeitas à discrepância em dados de levantamento de frequência na literatura.

Limitações do estudo

A avaliação das características morfológicas foi feita apenas por um examinador e uma única vez, não foi possível afastar variações inter ou intraobservador. Além disso, o cálculo amostral foi feito com base na presença de pelo menos uma anomalia morfológica menor na população, e não na frequência de cada uma delas em particular, portanto as diferenças não encontradas entre os diferentes grupos (quando estratificados por gênero, faixa etária, etnia e quando comparados com a literatura) não necessariamente significam que os grupos são iguais entre si, pois a diferença pode não ter sido encontrada porque não houve poder estatístico para detectá-las.

Nosso estudo determinou e classificou características morfológicas em uma amostra de população brasileira entre 3-13 anos, de tal modo que foi possível determinar o que é uma variante de normalidade e uma anomalia morfológica para essa população. Evidenciou que algumas características morfológicas precisam ser padronizadas para facilitar seu reconhecimento.

Mostramos também que existe importante influência da idade e etnia na frequência de algumas características e que são necessários estudos com amostras maiores, que relacionem idade e etnia à frequência das características encontradas para classificação de uma adequada de uma característica morfológica.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Hennekam RC, Biesecker LG, Allanson JE, Hall JG, Opitz JM, Temple IK, et al. Elements of morphology consortium. Elements of morphology: general terms for congenital anomalies. *Am J Med Genet A*. 2013;161A:2726–33.
2. Marden PM, Smith DW, McDonald MJ. Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. *J Pediatr*. 1964;64:357–71.
3. Mehes K, Mestyan J, Knoch V, Vinceller M. Minor malformations in the neonate. *Helv Pediatr Acta*. 1973;28:47.
4. Leppig KA, Werler MM, Cann CI, Cook CA, Holmes LB. Predictive value of minor anomalies. I. Association with major malformations. *J Pediatr*. 1987;110:531–53.
5. Tsai FJ, Tsai CH, Peng CT, Wu JY, Lien CH, Wang TR. Different race, different face: minor anomalies in Chinese newborn infants. *Acta Paediatr*. 1999;88:323–6.
6. Allanson JE, Hall JG, Hughes HE, Preus M, Witt RD. Noonan syndrome: the changing phenotype. *Am J Med Genet*. 1985;21:507–14.
7. Allanson JE. Rubinstein-Taybi syndrome: the changing face. *Am J Med Genet*. 1990;6:S38–41.
8. Allanson JE, O'Hara P, Farkas LG, Nair RC. Anthropometric craniofacial pattern profiles in Down's syndrome. *Am J Med Genet*. 1993;47:748–52.
9. Allanson JE, Cole TR. Sotos syndrome: evolution of facial phenotype subjective and objective assessment. *Am J Med Genet*. 1996;65:13–20.

10. Allanson JE, Hennekam RC, Ireland M. De Lange syndrome. Subjective and objective comparison of the classical and mild phenotypes. *J Med Genet.* 1997;34:645–50.
11. Allanson JE, Greenberg F, Smith AC. The face of Smith-Magenis syndrome: a subjective and objective study. *J Med Genet.* 1999;36:394–7.
12. Merks JH, Ozgen HM, Cluitmans TL, van der Burg-van Rijn JM, Cobben JM, van Leeuwen FE, et al. Normal values for morphological abnormalities in school children. *Am J Med Genet A.* 2006;140A:2091–109.
13. Miles JH, Takahashi TN, Hong J, Munden N, Flournoy N, Braddock SR, et al. Development and validation of a measure of dysmorphology: useful for autism subgroup classification. *Am J Med Genet A.* 2008;146A:1101–16.
14. Jones KL, Jones MG, Casanellas MC. *Smith's recognizable patterns of human malformation.* 7th ed. Elsevier; 2013.
15. IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Available from: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/caracteristicas_religiao_deficiencia/caracteristicas_religiao_deficiencia_tab_xls.shtm [accessed 6/11/16].
16. Parra FC, Amado RC, Rocha J, Antunes C, Pena SD. Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:177–82.
17. Pimenta JR, Zuccherato LW, Debes AA, Maselli L, Soares RP, Moura Neto RS, et al. Color and genomic ancestry in Brazilians: a study with forensic microsatellites. *Hum Hered.* 2006;62:190–5.