

Distúrbios congênitos e idade parental em um programa de genética comunitária: estudo retrospectivo

Congenital disorders and parental age in a community genetics program: retrospective study

Vanesca Cristina da Silva Reis Moreno¹, Lília Maria de Azevedo Moreira^{2*}

¹*Bióloga e Mestre em Genética e Biodiversidade pela Universidade Federal da Bahia – UFBA, Citogeneticista do DNA Centro Laboratorial de Genética e Biologia Molecular;* ²*Bióloga pela Universidade Federal da Bahia – UFBA, Mestre e Doutora em Genética pela Universidade de São Paulo – USP, Professora Titular de Genética do Instituto de Biologia – UFBA*

Resumo

Introdução: no Brasil, a prevalência de malformações congênitas, de causas genéticas ou ambientais, ocorre na mesma proporção que em outros países e apresentam forte impacto na morbimortalidade infantil, sendo responsável por 1/3 das internações pediátricas e altas taxas de partos prematuros e cesáreos. **Objetivo:** analisar a natureza dos distúrbios congênitos de origens genética e multifatorial e eventual associação com a idade parental elevada. **Metodologia:** estudo de natureza descritiva e documental. Os dados foram obtidos em fichas de anamnese de um programa de genética comunitária, em uma universidade, incluindo atendimentos no período entre 1986 e 2015. **Resultados:** o tratamento dos dados foi realizado através do programa estatístico RStudio®, aplicando-se o teste Qui-Quadrado. Os resultados incluem diferentes distúrbios genéticos e confirmam a associação entre a idade materna avançada e trissomias autossômicas e, também, a relação de algumas condições de natureza autossômica dominante com a idade paterna. Estudos referentes a esta associação ainda carecem de pesquisas mais amplas. Quanto aos fatores ambientais, verificou-se maior tendência ao uso de substâncias teratogênicas, entre mulheres mais jovens, com finalidades abortivas. Foram analisadas 59 doenças raras, totalizando 204 casos, dentre estes, 2 crianças que apresentavam comorbidades: Acondroplasia e síndrome de Down, síndrome de Turner e Hemofilia A. **Conclusão:** o estudo demonstra que a idade parental deve ser considerada como fator importante no aconselhamento genético de casais. Evidencia também que a associação da idade parental com malformações congênitas e síndromes genéticas constitui um tema de relevância crescente em programas preventivos voltados para a saúde infantil.

Palavras-chave: malformações congênitas; doenças raras; teratogênicos; serviços em genética.

Abstract

Introduction: in Brazil, the prevalence of congenital malformations of genetic or environmental causes occurs in the same proportion as in other countries and substantially impacts child morbidity and mortality, accounting for 1/3 of paediatric hospitalisations and high rates of premature births and caesarean sections. **Objective:** to analyse the nature of congenital disorders of genetic and multifactorial origin and possible association with high parental age. **Methodology:** descriptive and documental study. Data were obtained from anamnesis forms of a community genetics program at a university, including consultations between 1986 and 2015. **Results:** data processed using the RStudio® statistical program, applying the Chi-square test. The results include different genetic disorders and confirm the association between advanced maternal age and autosomal trisomies and the relationship of some autosomal dominant conditions with paternal age. Studies referring to this association still lack broader research. As for environmental factors, there was a greater tendency to use teratogenic substances among younger women for abortion. Fifty-nine rare diseases were analysed, totalling 204 cases; among these, two children had comorbidities: Achondroplasia and Down syndrome, Turner syndrome and Hemophilia A. **Conclusion:** the study demonstrates that parental age should be considered an essential factor in genetic counselling of couples. It also shows that the association of parental age with congenital malformations and genetic syndromes is increasingly relevant in preventive programs aimed at child health.

Keywords: congenital malformations; rare diseases; teratogens; genetic services.

INTRODUÇÃO

Doenças congênitas são alterações estruturais (malformações) ou funcionais, que tem origem ainda na vida intrauterina. Estima-se que, em todo o mundo, cerca de 6% dos nascidos vivos são diagnosticados com algum tipo de doença congênita¹. De acordo com a Organização

Mundial da Saúde, a cada ano aproximadamente 240 mil crianças vão a óbito nas quatro primeiras semanas de vida devido a anomalias congênitas. Ainda, são a causa de mais de 170.000 mortes de crianças entre 1 mês e 5 anos de idade². No Brasil, as anomalias congênitas ocupam o segundo lugar entre as principais causas de morte entre crianças menores de cinco anos e, oficialmente, cerca de 24 mil recém-nascidos são registrados com algum tipo de anomalia todos os anos¹. No entanto, acredita-se que este número esteja subestimado, dadas as dificuldades

Correspondente/Corresponding: Lília Maria de Azevedo Moreira – Instituto de Biologia, Universidade Federal da Bahia. Rua Barão de Jeremoabo, 668-Campus Ondina – CEP:40170-115-Salvador, Ba – Tel.: (71) 3283-6538 – Email: lazevedo@ufba.br.

em se detectar o problema logo após o nascimento e para posterior notificação¹.

O avanço progressivo da idade materna e paterna na procriação, influencia negativamente o resultado da gravidez, com redução da fertilidade e aumento do número de abortos e natimortos, além de complicações hipertensivas. O efeito significativo de avanço da idade materna sobre o risco de anomalias cromossômicas, especialmente na síndrome de Down (SD) tem sido registrado, principalmente em estudos nas regiões Sul e Sudeste do Brasil.

Em relação ao efeito da idade paterna, estudos são ainda insuficientes, havendo sugestão de algumas associações, tal como a relação entre distúrbios gênicos, de natureza autossômica dominante, e a idade acima de 35 anos. A patogênese e o impacto da contribuição paterna para a sobrevivência intrauterina dessas concepções ainda necessitam de pesquisas adicionais³.

Apesar dos dados já publicados, uma parcela significativa da população ainda carece de atendimento genético em qualquer das suas fases: prevenção, diagnóstico, tratamento e aconselhamento genético. Quer seja por falta ou pouca informação, quer seja pela ausência de serviço de genética disponível à comunidade, ou ainda, dificuldade no diagnóstico devido à raridade da doença.

Diante destas dificuldades, surgiu a genética comunitária, definida por Ten Kate et al.⁴ (2010) como “a arte e a ciência da aplicação responsável e realista do conhecimento e tecnologia genética e genômica em populações humanas e comunidades para beneficiar indivíduos nelas inseridos. A Genética comunitária é multi, inter e transdisciplinar e objetiva maximizar benefícios com ações preventivas e orientações, enquanto minimiza os riscos de danos, respeitando a autonomia dos indivíduos e assegurando equidade” (Tradução nossa).

Ainda de acordo com Ten Kate, as comunidades podem ser definidas conforme limites geográficos, origem, cultura, religião, dentre outras características. Tais particularidades podem oferecer grande contribuição a programas de genética comunitária e suas diversas abordagens, incluindo educação e prevenção em genética e monitoramento de populações para doenças genéticas.

Na presente investigação foi realizado estudo sobre os diferentes tipos de distúrbios na população atendida em um programa de genética comunitária, em uma universidade federal, na Bahia, incluindo casos desde o início do programa em 1986 até 2015, quando os dados do presente estudo foram levantados. O estudo foi feito pela análise retrospectiva de todos os casos atendidos no programa de genética comunitária no período estabelecido, tendo sido apresentado como dissertação de mestrado⁵. Os casos foram classificados nas categorias cromossomopatias, distúrbios gênicos (monogênicos e multifatoriais) e teratógenos, com posterior análise da sua associação com a idade parental.

METODOLOGIA

Estudo descritivo e documental, realizado no período de 1986 a 2015, referente aos dados obtidos a partir da análise de questionários e fichas de anamnese oriundas do atendimento genético do programa de genética para a comunidade. O projeto foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Couto Maia, sob nº do parecer 857.605.

Constituíram critérios para a inclusão dos casos na investigação, a presença de malformações congênitas e/ou síndromes genéticas e fichas completas, com diagnóstico clínico e/ou laboratorial definido. O estudo incluiu casos do período já referido e foram avaliadas cromossomopatias, distúrbios gênicos e teratógenos. Estes foram também associados a condições como hábitos maternos durante a gestação, por exemplo, o uso de abortivos, outras drogas ou medicações, fumo, uso de álcool, ocorrência de doença aguda ou crônica materna, consanguinidade entre os pais, idade materna e paterna e a possível relação entre essas variáveis.

Foram relacionados, também, sexo do probando, naturalidade, idade do probando quando do primeiro atendimento, idade dos pais à época do nascimento, histórico genético, pré-, peri- e pós-natal, a existência de comorbidades e o resultado de exames citogenéticos (convencional e/ou molecular) e/ou de biologia molecular, quando aplicáveis.

Como critérios de exclusão, foram estabelecidas, ausência de informações essenciais como idade dos pais biológicos, quando da concepção, ausência de resultados dos exames genéticos, ou ainda, aqueles com resultados inconclusivos, ausência de histórico gestacional, dos hábitos maternos durante a gestação e/ou de histórico laboral. Também foram excluídos os casos em investigação de infertilidade, por tratar-se apenas de estudo sobre distúrbios congênitos.

Os dados coletados foram tabulados em planilha Excel®, quando receberam numeração específica. Também foram atribuídos os códigos do OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) e do ORPHANET – Portal para Doenças Raras e Medicamentos Órfãos – para as respectivas patologias.

A amostra foi dividida em grupos etários:

- Probandos – 05 categorias: I) pacientes até 02 anos de idade, inclusive; II) pacientes de 03 até 05 anos, inclusive; III) pacientes de 06 até 10 anos, inclusive; IV) pacientes de 11 até 15 anos, inclusive; V) pacientes acima de 15 anos.
- Pais e Mães – 06 categorias, ambos, separadamente: I) indivíduos até 19 anos de idade, inclusive; II) indivíduos de 20 até 24 anos, inclusive; III) indivíduos de 25 até 29 anos, inclusive; IV) indivíduos de 30 até 34 anos, inclusive; V) indivíduos de 35 até 40 anos, inclusive; VI) indivíduos acima de 40 anos.

Amostras de casos prospectivos foram submetidas à cultura de linfócitos de sangue periférico para obtenção de metáfases, de acordo com a técnica de Moorhead⁶ (1960), com modificações.

O tratamento dos dados foi realizado através do programa estatístico RStudio®, versão 0.98.994 2009-2013 RStudio, Inc, aplicando-se o teste Qui-Quadrado e o teste exato de Fisher, utilizado como alternativa quando a frequência esperada era baixa (menor que 5), a fim de avaliar a significância da associação entre idade parental e distúrbios congênitos genéticos. O nível de significância adotado foi $\alpha = 0,05$ (5%). O *p*-valor foi calculado para as faixas etárias, individualmente.

RESULTADOS

É apresentado o perfil dos pacientes, em todas as faixas etárias, no serviço de genética comunitária, encaminhados por profissionais de maternidades, clínicas, hospitais e escolas onde são atendidos. Em sua maioria, instituições que receberam esses pacientes através do Sistema Único de Saúde (SUS), no período compreendido entre 1986 e 2015, sendo o N populacional igual a 1.647 casos e N amostral, N_{amo} igual a 1.213.

A Tabela 1 apresenta a distribuição etiológica dos pacientes com malformações congênitas. Foram estabelecidos quatro grandes grupos etiológicos: genético, ambiental, multifatorial e idiopáticos, de causa desconhecida. Este último foi a categoria mais frequente (50,29%), seguindo-se fatores cromossômicos, gênicos e multifatoriais. É importante destacar que foram encontradas 2 coocorrências, resultando em 1.215 registros patológicos.

Tabela 1 – Distribuição etiológica das patologias com defeitos congênitos.

Causas	Período	
	1986-2015	
	Nº	%
GENÉTICA		
Autossômica dominante	53	4,36
Autossômica recessiva	39	3,21
Cromossômica	319	26,26
Outras etiologias	77	6,34
Total	488	40,17
AMBIENTAL		
Álcool	8	0,66
Medicamentos	37	3,04
Infusões caseiras	26	2,14
Agentes biológicos	23	1,89
Outros	18	1,48
Total	112	9,21
MULTIFATORIAL		
	3	0,25
IDIOPÁTICOS		
	612	50,37
TOTAL	1.215	100

Fonte: Autoria própria

O grupo genético representou 40,23% do total de pacientes com malformações congênitas. Este grupo inclui tanto síndromes genéticas como também malformações isoladas, que seguem padrão de herança mendeliano. É dividido em quatro subgrupos, com maior frequência os de causa cromossômica, com 26,3% do total de pacientes representando, dentro do subgrupo, 65,37%. A cromossomopatia mais frequentemente encontrada, neste estudo, foi a trissomia do 21 (Tabela 2) seguida da síndrome de Turner.

Tabela 2- Frequência das cromossomopatias registradas entre os pacientes do serviço de genética comunitária.

Cromossomopatias	Local. /Cromos.	MIM	N
S. Cri-du-Chat	5p15.2	123450	10
S. Cromossomo 13 em anel	13	-	3
S. Down	21q22.3	190685	176
S. Edwards	18	-	7
S. Klinefelter	Sexuais	-	9
S. Patau	13	-	4
S. Turner	Sexuais	-	83
Outras	-	-	30
TOTAL	-	-	319

Fonte: Autoria própria

Entre os casos de cromossomopatias registrados, verificou-se que em 9,15% são de pacientes cujos pais tem idade igual ou acima de 35 anos, enquanto que 7,17% correspondiam ao grupo cujas mães se encontram nesta mesma faixa etária. O grupo de pais, cuja faixa etária está abaixo de 35 anos, equivale a 17,15% e o grupo de mães desta categoria, 19,12% (Tabela 3).

A média de idade encontrada foi de 10,24 anos ± 8,55 entre os probandos, 32,02 anos ± 8,63 para os pais e 27,91 anos ± 7,05 para as mães, considerando-se a idade parental à época do parto. A mãe mais jovem tinha 13 anos – pai com 25 anos, caso listado como autossômico dominante (AD) – e a mais velha 59 anos – idade paterna, 54 anos, caso de síndrome de Turner. O pai mais novo possuía 13 anos – mãe com 20 anos, caso idiopático – e o mais velho 96 anos – mãe com 40 anos, caso idiopático.

Tabela 3 – Relação entre idade parental e ocorrência de cromossomopatias.

Cromossomopatia	≥ 35		<35	
	Pai	Mãe	Pai	Mãe
S. Cri-du-Chat	6	0	4	10
S. Edwards	1	3	6	4
S. Klinefelter	3	4	6	5
S. Patau	1	1	3	3
S. Turner	19	10	64	73
SD	73	64	103	112
Outros	8	5	22	25
TOTAL	111	87	208	232
% _{sub}	34,8	27,27	65,20	72,73
% _{amo}	9,15	7,17	17,15	19,12

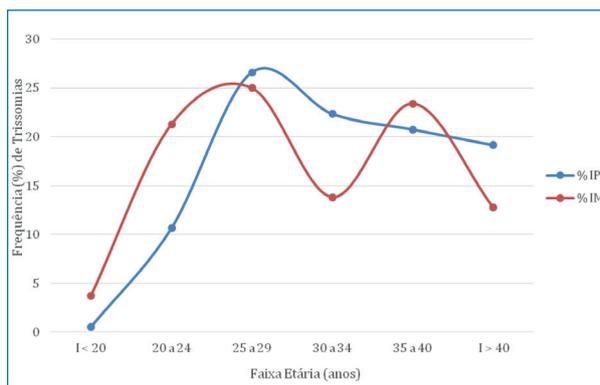
Legenda: %_{sub} – porcentagem da subamostra “cromossomopatia”.
%_{amo} – porcentagem de N_{amo}.

Fonte: Autoria própria

A categoria “Outros”, relacionada na Tabela 3, incluiu alterações cromossômicas, tais como formação em anel, trissomia de X, adição ou deleção de material cromossômico, translocação e presença de cromossomo marcador e isocromossomos.

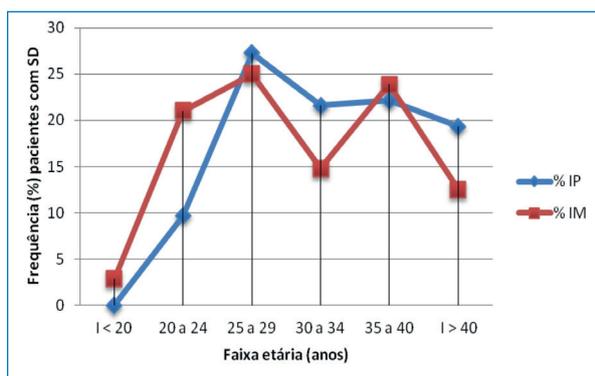
No Gráfico 1 são apresentadas as frequências relativas de ocorrência de trissomias, relacionando-as à idade paterna (IP) e materna (IM), respectivamente. Foram listados 188 casos, incluindo-se as trissomias de 13, 18, 21 e X. No Gráfico 2, referente à síndrome de Down, observa-se delineamentos e picos semelhantes aqueles apresentados no gráfico de trissomias.

Gráfico 1- Relação entre a frequência de trissomias e idade parental.



Fonte: Autoria própria

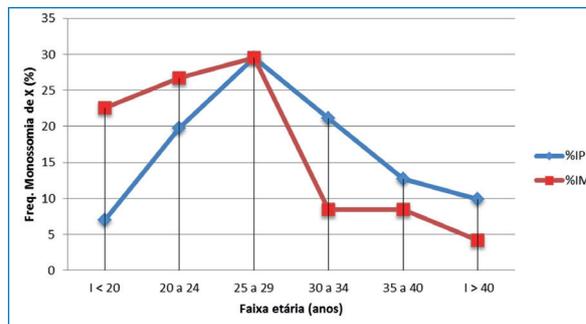
Gráfico 2- Relação entre frequência de síndrome de Down e idade parental.



Fonte: Autoria própria

Foi analisada a relação entre a idade parental e a ocorrência de aneuploidias sexuais, síndrome de Turner – casos de linhagens puras (Gráfico 3) ou mosaïcismo – e a síndrome de Klinefelter, para verificação de possibilidade de influência da idade paterna avançada e o nascimento de progênie com o distúrbio (Tabelas 4 e 5). De igual modo, buscou-se averiguar a relação entre os distúrbios autossômicos dominantes (AD) e a idade paterna (Tabela 6).

Gráfico 3 – Frequência percentual de ocorrência de monossomia de X em relação à idade parental.



Fonte: Autoria própria

Tabela 4 – Relação entre idade parental e ocorrência de síndrome de Turner.

FAIXA ETÁRIA	PAI	%	MÃE	%
<30	38	56,72	51	76,12
30 a 34	14	20,9	7	10,45
≥35	15	22,38	9	13,43
TOTAL	67	100	67	100

Fonte: Autoria própria

Tabela 5 – Relação entre idade parental e ocorrência de síndrome de Klinefelter.

FAIXA ETÁRIA	PAI	%	MÃE	%
<30	3	33,33	5	55,56
30 a 34	3	33,33	0	0
≥35	3	33,33	4	44,44
TOTAL	9	~100	9	100

Fonte: Autoria própria

Tabela 6 – Relação entre idade parental e ocorrência de distúrbios AD.

FAIXA ETÁRIA	PAI	%	MÃE	%
<30	26	49,06	27	50,94
30 a 34	13	24,53	19	35,85
≥35	14	26,42	7	13,21
TOTAL	53	100	53	100

Fonte: Autoria própria

Entre as doenças raras foram encontrados 59 distúrbios, entre autossômicos dominantes (AD), autossômicos recessivos (AR), cromossômicos e sem padrão mendeliano de herança, totalizando 204 casos, dentre os quais, foram encontrados dois casos com comorbidades/coocorrências (Quadro 1): Acondroplasia associada à trissomia do 21 (AD + cromossomopatia) e monossomia de X associada à Hemofilia A (cromossomopatia + distúrbio

recessivo ligado ao X). Aqui é importante ressaltar que a consanguinidade até o 3º grau está presente em 64 casos, correspondendo a 5,28% da amostra ressaltando

a relevância desse aspecto na ocorrência de doenças autossômicas recessivas.

Quadro 1- Distúrbios genéticos raros e coocorrências.

I – Distúrbios Genéticos Raros	N	%	I – Distúrbios Genéticos Raros	N	%
Acondroplasia	3	1,47	S. de Prune-Belly	1	0,49
Albinismo Oculocutâneo	15	7,35	S. de Rieger	3	1,47
Amaurose Congênita de Leber	1	0,49	S. de Rubinstein-Taybi	1	0,49
Aniridia	1	0,49	S. de Schinzel-Giedion	2	0,98
Coreia de Huntington	3	1,47	S. de Smith-Lemli-Opitz	1	0,49
Cornelia de Lange	4	1,96	S. de Sotos	1	0,49
Displasia Acromesomélica	1	0,49	S. de Crouzon	1	0,49
Distrofia Miotônica Steinert	1	0,49	S. de Wolf-Hirschhorn	3	1,47
Distrofia Muscular de Duchenne	1	0,49	S. de Asperger	1	0,49
Doença de Bart	1	0,49	S. de Patau	4	1,96
Doença de Wolman	1	0,49	S. de Turner	78	38,23
Esclerose Tuberosa	1	0,49	S. de Goltz-Gorlin	1	0,49
Glaucoma Congênito	1	0,49	S. de Morris	1	0,49
Osteogênese Imperfeita	1	0,49	S. de Saethre-Chotzen	2	0,98
Retinoblastoma Bilateral	1	0,49	S. de Williams-Beuren	3	1,47
Retinose Pigmentar	2	0,98	WAGR	1	0,49
S de Goldenhar	1	0,49	Mucopolissacaridose	1	0,49
S. de Allan-Herndon-Dudley	1	0,49	S. de Escobar	1	0,49
S. de Cockayne	2	0,98	S. de Kallman	1	0,49
S. de Dandy-Walker e var.	2	0,98	S. de Möebius	8	3,92
S. de Cri-du-Chat	10	4,90	S. Shprintzen-Goldberg	1	0,49
S. de Morsier	1	0,49	S. de Fahr	1	0,49
S. de Prader-Willi	4	1,96	S. de X-Frágil	6	2,94
S. de Evans	1	0,49	S. de Rokitansky	3	1,47
S. de Rett	2	0,98	S. de Langer-Giedion Tricorriofalangeal II	1	0,49
S. de Robinow	1	0,49	S. de Marfan	2	0,98
S. de Silver-Russel	2	0,98	S. de Nanismo Geleofísico	1	0,49
S. de Treacher-Collins	4	1,96	S. de Oculodentodigital	1	0,49
S. de West	1	0,49	S. de Pierre-Robin	1	0,49
Trissomia de X	1	0,49	-----	----	-----
TOTAL				204	100
II – Coocorrências		N	II – Coocorrências		N
Acondroplasia + S. Down		1	S. Turner + Hemofilia A		1
TOTAL 2					

Fonte: Autoria própria

Dentre os distúrbios incluídos no grupo “genitália ambígua”, foram listados 48 casos, aí compreendidos aqueles com mosaicismo de cromossomos sexuais, pseudo-hermafroditismo masculino, hermafroditismo verdadeiro, hipogonadismo hipergonadotrófico, disgenesia gonadal e clitoromegalia. Os critérios utilizados para a classificação aplicada neste trabalho foram os mesmos adotados por Damiani ⁷.

O grupo de etiologia ambiental incluiu o consumo de álcool, fumo, entorpecentes e medicamentos, como o misoprostol, aqui apresentado como agente abortivo, bem como a ingestão de infusões caseiras, com o mesmo intuito, ou ainda, outras substâncias (chás e medicamentos) utilizadas para outros fins, medicinais por exemplo, mas que levaram à malformação do feto. Também foram incluídos casos de pacientes com malformações devido à

contaminação eventual ou laboral por agentes biológicos, físicos e químicos.

Nessa subamostra os casos foram listados e categorizados de acordo com a forma de contaminação e/ou exposição ao agente teratogênico: consumo de álcool, somente medicamentos (como abortivo ou tratamento medicamentoso), consumo de chás (como abortivos), infecção materna e a categoria “outros”, no qual foram incluídos casos em que a mãe tentou induzir o aborto com o uso combinado de substâncias de naturezas diferentes, a exemplo do misoprostol somado ao álcool.

Verificou-se que em 10% dos casos de cromossomopatias (28/280) as mães foram expostas a fatores de risco ambientais, inclusive aqueles conhecidos como potenciais teratogênicos. As substâncias mais utilizadas para fins abortivos foram o misoprostol, seguido de chás diversos, por exemplo chá de 30 ervas, chá de algodão e chá “de Ogum”, além da ingestão conjunta de álcool e medicamentos diversos.

Observou-se que, entre o grupo de mulheres que tentaram provocar perda gestacional, seja pelo uso do misoprostol, seja pela ingestão de chás, ou ainda pela combinação entre estes ou de outros medicamentos, tinha como possíveis motivos a idade – mães ou ambos os pais muito jovens -, prole numerosa, quando as condições socioeconômicas já eram desfavoráveis, ou ainda, o não planejamento de uma gravidez, o que fez desta, indesejada.

Nesse contexto, foi testada a hipótese de que “mães mais jovens são mais susceptíveis ao uso de substâncias abortivas e exposição a agentes teratogênicos”, quando se constatou que 47,32%, das mães com idade até 24 anos fez uso de algum agente teratogênico.

Casos idiopáticos de malformações e/ou deficiência intelectual totalizaram 612 ocorrências, equivalendo a 50,45% do total. As queixas mais frequentes, ora registradas, foram atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e anomalias da diferenciação sexual, que não se enquadravam na classificação adotada neste trabalho para inclusão na subamostra “genitália ambígua”.

Em relação aos gêneros dos probandos, observou-se uma maior frequência do sexo feminino, equivalente a 58,37% do total, enquanto que o sexo masculino apresentou 41,38%. Aqueles que não possuíam registro do sexo social ou genético corresponderam a 0,25% (3/1.213). No que tange aos sinais clínicos, os principais registros foram as cardiopatias, fenda de lábio e/ou palato e malformações de membros, como pé torto congênito.

Para as intercorrências gestacionais que podem estar relacionadas à idade materna, foram encontrados 40 casos de hipertensão, sendo 1 associado à diabetes e 1 associado à pré-eclâmpsia, 7 casos de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, 35 casos de diabetes, entre os quais, apenas 4 já possuíam quadro de diabetes prévio, sendo agravado durante o período gestacional. Também se observa uma alta frequência de infecção do trato urinário, perda de líquido amniótico e sangramentos.

DISCUSSÃO

Este estudo analisou a natureza dos distúrbios congênitos, de origens genética e multifatorial, de casos atendidos em um programa de genética comunitária, na cidade de Salvador, Bahia, no período que compreende os anos de 1986 a 2015, correspondente ao início da sua criação até a época em que foram coletados os dados. Na ocasião também foi avaliada a eventual associação com a idade parental elevada.

O risco para a prole com aneuploidias cromossômicas com o avançar da idade materna é bem conhecido, todavia a maioria dos estudos demonstra um efeito da idade paterna ou o efeito significativo da idade foi limitado a grupos de idade paterna de 40 anos, embora haja um grande fator de influência paterna sobre a fertilidade e o número de nascidos vivos na população em geral. O aumento da idade paterna na ocorrência de mutações autossômicas dominantes (e recessivas ligadas ao X) tem atraído ampla atenção, apesar de pouco se questionar sobre o risco para a prole de homens mais idosos.

Nesta investigação não foi encontrada correlação entre a ocorrência de distúrbios AR e a idade parental avançada, no que corresponde às faixas etárias de 35 a 40 anos e acima de 40 anos (*p*-valor 0,3657 e 0,3173, respectivamente), considerando a hipótese nula “não há relação entre idade avançada e ocorrência de distúrbios”. Por outro lado, também não houve associação entre pais mais jovens e a ocorrência de distúrbios AR.

Para os distúrbios AD, ponderando a hipótese nula “há correlação entre a idade avançada e ocorrência de distúrbios”, não foi encontrada significância estatística (*p*-valor 0,2850 e 0,2568, para as faixas etárias de 35 a 40 anos e acima de 40 anos). Este resultado indica que, como descrito por Momand, Xu, Walter⁸ (2013) e, mais recentemente, por Polastri et al.⁹ (2018) e Martins, Menezes¹⁰ (2022), dentre outros pesquisadores, há associação entre a idade paterna avançada e ocorrência de distúrbios AD. Entretanto, o efeito da idade paterna não pode ser confirmado para todos os casos de síndrome com herança AD, como por exemplo, a síndrome de Treacher-Collins, uma desordem craniofacial.

No presente estudo, todos os casos dessa síndrome tinham caráter hereditário e, embora em dois deles a idade paterna fosse de 35 anos, a herança era materna. Salienta-se que estudos com uma amostra maior, com maior demanda e tempo, também envolvendo outros dados, poderão trazer resultados mais significativos e definitivos.

Entre os casos de síndrome de Turner, observou-se uma significância estatística na ocorrência da monossomia nas faixas etárias abaixo de 20 anos, também entre os casos em mosaico (*p*-valor 0,0412), rejeitando-se a hipótese nula e aceitando-se a hipótese alternativa, que pressupõe não haver relação entre a ocorrência de distúrbios com a idade avançada. Acredita-se, no entanto, que os resultados encontrados sejam devidos ao pequeno

tamanho amostral, o que indica a necessidade de estudos mais aprofundados e com uma amostra maior.

Ainda que a maioria das mães com progênie afetada por trissomias esteja abaixo da idade de 35 anos (232/319), o que é associada à maior taxa de fecundidade nesta faixa etária¹¹, pode-se observar um alto índice materno com idade avançada e progênie com malformações congênitas (19,12% do N_{amo}). Os valores estatísticos encontrados (35 a 40 anos, *p*-valor 0,583; acima de 40 anos, *p*-valor 0,121) confirmam a hipótese testada, ou seja, a idade materna avançada tem impacto na frequência de progênie de mães mais velhas, nascida com malformações congênitas decorrentes de aneuploidias.

O estudo feito por Steiner³ demonstrou que casais com pais mais jovens enfrentam risco quase duas vezes maior para uma criança com síndrome de Down. Os resultados aqui apresentados corroboram esse estudo, tendo sido encontrada uma significância estatística para as faixas etárias abaixo de 20 anos (*p*-valor 0,0253) e de 20 a 24 anos (*p*-valor 0,0064) em síndrome de Down. Contudo, ainda são necessários estudos com amostras maiores para a verificação desses valores e hipóteses.

Resultado semelhante foi encontrado quando se considerou o grupo “trissomias” (síndrome de Down, Patau, Edwards e trissomia de X), nas faixas abaixo de 20 anos e entre 20 e 24 anos. A significância estatística evidenciou, na amostra estudada, uma tendência entre os pais mais jovens de vir a ter progênie com malformações congênitas decorrentes de cromossomopatias.

Por outro lado, os resultados encontrados para esta mesma categoria (cromossomopatia), quando relacionados à idade materna, foram encontrados dois picos no gráfico, indicando a ocorrência de fatores dependentes e independentes da idade materna: o primeiro na faixa etária de 25 anos a 29 anos (25%); o segundo pico, na faixa etária de 35 anos a 40 anos (23,4%). A distribuição da frequência na faixa etária é semelhante à encontrada por Gusmão, Tavares, Moreira¹² (2013), em estudo caso-controle de uma amostra de 220 pacientes portadores da trissomia do 21, objetivando analisar a associação entre idade materna avançada (IMA), reprodução e aumento da incidência de progênie com síndrome de Down em amostra populacional do estado da Bahia.

Na investigação supracitada, estimou-se em 43,6% o percentual de síndrome de Down dependente da idade materna indicando uma alta correlação entre idade materna e trissomia do 21. Por outro lado, o componente independente da idade materna foi aferido em 56,4%, demonstrando a importância de outros fatores no processo de não-disjunção meiótica associada à trissomia 21. Os resultados encontrados mostraram também que, não obstante as características próprias da região Nordeste, os fatores dependentes e independentes da idade materna apresentam a mesma tendência de distribuição observada na região Sudeste do Brasil.

De acordo com Hassold, Sherman¹³ (2000), o efeito da idade avançada está restrito a casos de origem materna.

Casos de trissomia 21 de origem paterna ou pós-zigótica são independentes da idade. Os autores sugerem que há dois eventos para a não disjunção materna. O primeiro evento é independente da idade materna, estando associado a uma configuração vulnerável de quiasmas. O segundo evento, dependente da idade, envolveria o processamento anormal de um bivalente vulnerável na meiose I. Assim, em mães jovens ou idosas pode ocorrer o mesmo processo de não disjunção, ocorrendo com maior frequência conforme o avanço da idade, possivelmente devido à deterioração do processo meiótico associado à idade.

Neste estudo, foi também observado que nos casos das cromossomopatias (N = 280), as mães foram expostas a fatores de risco extrínsecos. As trissomias corresponderam a 22 casos (síndrome de Down, s. Edwards, s. Patau), dos quais 18 eram trissomia 21.

Reconhece-se que a IMA e as falhas na recombinação na divisão celular são, até o momento, os únicos fatores de risco associados aos erros de disjunção em seres humanos e consequente ocorrência de trissomias, em especial a síndrome de Down. Estudos têm identificado alguns fatores extrínsecos como possíveis riscos à estabilidade da divisão celular, inclusive tabagismo, drogas, etilismo, irradiação materna, medicamentos para aumentar a fertilidade, contraceptivos orais e espermicidas. Entretanto, a confirmação do impacto desses fatores extrínsecos (e também os intrínsecos) carece de estudos adicionais¹³.

A interação entre dois distúrbios no mesmo paciente, como o que foi encontrado neste trabalho (Acondroplasia e síndrome de Down), é rara, tendo sido descritos apenas 6 casos¹⁴. Essas síndromes são associadas a idade parental avançada, sendo esse pressuposto apoiado pelo caso aqui descrito, no qual o pai tinha idade de 40 anos e a mãe 36 anos.

A despeito da idade materna avançada ser considerada fortemente associada a riscos congênitos, as condições socioeconômicas das gestantes são ainda o fator primário na decisão de manter ou interromper uma gestação não planejada. A maioria das mães incluídas neste trabalho tinha até 29 anos à época do parto. Em cerca de 20%, a idade materna até o final da gestação era de 20 anos. Muitas declaravam ser provenientes de famílias conservadoras, tradicionais e “não poderiam assumir” uma gestação sendo tão jovens e fora dos padrões estabelecidos pela família.

Entre o grupo de mulheres que tentaram interromper a gestação, seja pelo uso de medicamentos, seja pela ingestão de chás, ou ainda, pela combinação entre estes, observou-se como possíveis motivos, a idade dos pais, sendo a mãe ou ambos os pais muito jovens, famílias com prole numerosa, as condições socioeconômicas eram desfavoráveis, ou ainda, o não planejamento de uma gravidez, considerada indesejada.

Na análise destes casos, a hipótese nula testada pressupunha que mães mais jovens, incluídas na faixa etária até 24 anos, são mais vulneráveis ao uso e efeito

de agentes teratogênicos, especialmente substâncias abortivas. Não se encontrou significância estatística (p -valor 0,063), indicando que a hipótese é verdadeira.

Apesar de Corrêa, Mastrella¹⁵ (2012) haver questionado a associação entre o uso de misoprostol como abortivo e seu possível efeito teratogênico, indicando que os estudos a respeito do fármaco em relação à tal associação são ‘controversos’, apontando “riscos cientificamente não comprovados” e que do “ponto de vista médico nada justifica seu banimento ou restrição de uso”, pôde-se observar que, no grupo de etiologia ambiental, a principal causa de progênie com malformações era o uso deste medicamento com o intuito de provocar a interrupção de uma gestação indesejada, correspondendo a 31,86% (36/113), dos quais 8 casos tiveram diagnóstico de sequência de Möebius, cuja etiopatogenia ainda não está bem esclarecida. Acredita-se que um mecanismo de insuficiência vascular em idade gestacional precoce, desencadeando diversos fatores heterogêneos, com destaque para as anomalias cromossômicas, exposição a agentes ambientais, por exemplo a talidomida, cocaína, álcool e, em especial, o misoprostol, possa dar origem à sequência de Möebius¹⁶.

A maioria das malformações congênitas são os defeitos cardíacos congênitos. Aproximadamente 1:100-200 bebês nascem com cardiopatias. Outras malformações comuns são defeitos do tubo neural, extremamente graves, seguidos das malformações craniofaciais, que incluem fenda labial com ou sem fenda de palato e fenda palatina, também as hipospádias, que não requerem tratamento vitalício, mas necessitam de especial atenção médica¹⁷. Apoiando esses dados, no presente trabalho as malformações de maior frequência registradas foram os defeitos cardíacos, fendas de lábio e/ou palato, também hipospádia e criptorquidismo.

Foram relacionados 48 casos incluídos na subamostra “genitália ambígua”. Verificou-se que a principal indicação para o encaminhamento dos pacientes com suspeita de genitália ambígua para o serviço de genética foi o atraso no desenvolvimento de caracteres sexuais secundários, ausência de crescimento das mamas, amenorreia primária, como também a não visualização completa ou parcial do aparelho reprodutor feminino ao exame de ultrassonografia, ou ainda, a existência de criptorquidismo e/ou hipospádia, quando do suposto sexo masculino. Outra indicação para a indefinição de sexo, foi motivada pela malformação da genitália externa – tamanho reduzido de pênis e testículos e clitoromegalia.

Casamentos consanguíneos ainda são bastante recorrentes no Brasil, com alta frequência no Nordeste do país, alcançando uma média de 9% do total de casamentos, conforme estudos realizados em meados do século XX¹⁸. Estudos mais recentes, realizados em municípios do sertão do Rio Grande do Norte e da Paraíba, evidenciaram que de 9% a 41% dos casamentos ocorrem entre casais aparentados. Números muito similares aos encontrados para a região do país na qual estão inseridos (Nordeste),

variando entre 6% e 41%. Acredita-se que no mundo a prevalência de consanguinidade seja da ordem de 10%, sendo mais prevalente no Oriente Médio¹⁹.

A endogamia eleva o risco de nascimento de crianças afetadas por distúrbios genéticos de herança autossômica recessiva, tal como a síndrome de SPOAN, de caráter neurodegenerativo e endêmica do estado do Rio Grande do Norte. A consanguinidade foi, também, responsável pelo elevado número de doenças genéticas, a exemplo da mucopolissacaridose VI e fenilcetonúria, em Monte Santo e região circunvizinha, no estado da Bahia²⁰. Estima-se que filhos de casais consanguíneos tem chances duas vezes maior de apresentarem algum tipo de deficiência²¹.

CONCLUSÃO

Não obstante a associação de distúrbios congênitos com fatores, tais como idade parental e agentes teratogênicos, da mesma forma que em outras investigações sobre a etiologia de malformações congênitas, os fatores idiopáticos compuseram o maior grupo, englobando mais de 50% dos casos analisados, o que evidencia a necessidade de novas tecnologias de análise etiológica na rotina dos laboratórios, a fim de que possam esclarecer a origem das alterações e contribuir para a sua prevenção.

Os casos de herança mendeliana, de natureza autossômica recessiva, neste estudo permanecem sem relação com a idade parental avançada. De maneira oposta, os distúrbios autossômicos dominantes foram considerados associados à idade paterna avançada, corroborando os dados da literatura.

As intercorrências gestacionais e doenças pré-existent, como diabetes e hipertensão, muitas vezes desenvolvidas após idade materna considerada avançada, podem ter contribuído para uma maior ocorrência de partos prematuros, notadamente entre os casos idiopáticos.

A ocorrência de comorbidades é rara e produz resultados fenotípicos característicos de cada patologia, fornecendo dados que corroboram ou podem ratificar aqueles já estabelecidos na literatura e que, isoladamente, estão associados à idade parental avançada.

O presente estudo demonstra a importância da genética comunitária na abordagem destas questões, além de oferecer pesquisas voltadas para a aplicação da genética em saúde pública, ressaltando o seu valor como disciplina científica e aplicada. A investigação citogenética pode constituir uma importante vertente nesta especialidade, quando aplicada na avaliação etiológica da deficiência intelectual e em quadros dismórficos, tendo em vista o diagnóstico dos indivíduos afetados e os benefícios da intervenção terapêutica precoce.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico [Internet]. Ministério da Saúde. 2021 [citado 2022 ago 27]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2021/boletim_epidemiologico_svs_6_anomalias.pdf

2. World Health Organization. Congenital disorders [Internet]. Geneva: WHO; 2023. [citado 2023 Jun 16] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects>
3. Steiner B, Masood R, Rufibach K, Niedrist D, Kundert O, Riegel M, et al. An unexpected finding: younger fathers have a higher risk for offspring with chromosomal aneuploidies. *Eur J Hum Genet.* 2015; 23:466-72. doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.122>
4. Ten Kate LP, Al-Gazali L, Anand S, Bittles A, Cassiman J, Christianson A, et al. Community genetics. Its definition. *J Community Genet.* 2010; 1:19-22. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s12687-010-0007-z>
5. Moreno VC. Associação entre distúrbios genéticos, teratogênicos e idade parental em programa de genética comunitária [dissertação] Salvador: Instituto de Biologia, Universidade Federal da Bahia; 2016. 162p.
6. Moorhead PS, Nowell C, Mellman WJ, Battips DM, Hungerford DA. Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp Cell Res.* 1960; 20: 613-16. doi: [https://doi.org/10.1016/0014-4827\(60\)90138-5](https://doi.org/10.1016/0014-4827(60)90138-5)
7. Damiani D, Setian N, Kuperman H, Manna T, Dichtchekenian V. Genitália ambígua: diagnóstico diferencial e conduta. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2001;45(1):37-47. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302001000100007>
8. Momand JR, Xu G, Walter CA. The Paternal Age Effect: a multifaceted phenomenon. *Biol Reprod.* 2013;1;88(4). doi: <http://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.112.103440>
9. Polastri DA, Rocha SM, Fernandes TB, Oliveira AP, Rocha SC, Fernandes AFB, et al. O efeito da idade paterna avançada na fertilidade e na gravidez. *Braz J Surg Clin Res.* 2018; 36(2):117-23.
10. Martins PL, Menezes RA. Gestação em idade e aconselhamento genético: um estudo em torno das concepções de risco. *Physis (Rio J).* 2022;32(2). doi: <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-73312022320218>
11. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico 2010. Rio de Janeiro: IBGE; 2012. [citado 2016 fev 29]. Disponível em: <http://censo2010.ibge.gov.br/>
12. Gusmão FA, Tavares EJ, Moreira LM. Idade materna e síndrome de Down no nordeste do Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2003;19(4):973-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-311x2003000400020>
13. Hassold T, Sherman S. Down syndrome: genetic recombination and the origin of the extra chromosome 21. *Clin Genet.* 2000;57(2): 95-100. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2000.570201.x>
14. Moreira LM, Schiper P, Carvalho AF, Gomes IC, Rolemberg JC, et al. Co-occurrence of achondroplasia and Down syndrome: Genotype/phenotype association. *Birth Defects Res Clin Mil Teratol.* 2010; (part A) 88: 228-31. doi: <https://doi.org/10.1002/bdra.20653>
15. Corrêa MC, Mastrella M. Aborto e misoprostol: usos médicos, práticas de saúde e controvérsia científica. *Cien e Saúde Colet.* 2012 Jul;17(7):1777-84. doi: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232012000700016>
16. Schuler-Faccini, L, Sanseverino, MT, Netto, C. 2010. Misoprostol. SIAT – Sistema Nacional de Informação sobre Agentes Teratogênicos [Internet]. [citado 2014 jul 04]. Disponível em: <http://www.gravidez-segura.org/misoprostol.php>.
17. Zhu H, Kartiko S, Fimmel RH. Importance of gene-environment interactions in the etiology of selected birth defects. *Clin Genet.* 2009 Apr; 75:409-23. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2009.01174.x>
18. Santos S, Pequeno AS, Galvão CC, Pessoa AL, Almeida ES, Pereira JC, et al. As causas da deficiência física em municípios do nordeste brasileiro e estimativa de custos de serviços especializados. *Cien e Saúde Colet.* 2014;19(2):559-68. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232014192.00182013>
19. Farias AA. A ancestralidade de populações do Nordeste brasileiro com elevadas frequências de casamentos consanguíneos e prevalência de doenças genéticas raras [tese] [Internet]. São Paulo: Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo; 2018. [citado 2014 jul 04]. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/41/41131/tde-10012019-135312/pt-br.php> doi:10.11606/T.41.2019.tde-10012019-135312
20. Acosta AX, Grossi G, Abe-Sandes K, Amorim T, organizadores. Genética no sertão: entre natureza e cultura – uma abordagem interdisciplinar [Internet]. Salvador: EDUFBA; 2021. 256 p.il. [citado 2020 jul 05] Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/handle/ri/34506>
21. Lima ZS. Investigação clínica e genética de uma família brasileira com aniridia congênita [dissertação]. [internet]. Porto Alegre: Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2014. 54p. [citado 2014 jul 05] Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/96852>

Submetido em: 29/03/2023

Aceito em: 21/06/2023