Prevalência e fatores predisponentes de síndrome de Down na cidade de Pelotas, RS

Prevalence and predisponents factors of Down's Syndrome in the city of Pelotas, RS

DANIELA ZILIO LARENTIS – Acadêmicas da Escola de Medicina da Universidade Federal de Pelotas.
TIAGO FONTANA – Acadêmico da Escola de Medicina da Universidade Católica de Pelotas.
GUSTAVO PÊGAS JAEGER – Acadêmica da Escola de Medicina da Universidade Católica de Pelotas.
ELZA CRISTINA MIRANDA DA CUNHA – Acadêmicas da Escola de Medicina da Universidade Federal de Pelotas. Bolsista FAPERGS.
PATRICK BOTELHO MOREIRA – Acadêmico da Faculdade de Ciências Biológicas da Universidade Católica de Pelotas.
RICARDO RAMIRES FERNÁNDEZ – Acadêmico da Faculdade de Ciências Biológicas da Universidade Católica de Pelotas.
GILBERTO DE LIMA GARCIAS – Professor Doutor de Genética na Universidade Católica de Pelotas e Universidade Federal de Pelotas.
MARIA DA GRAÇA MARTINO-ROTH – Professora Doutora de Genética na Universidade Católica de Pelotas.

Trabalho realizado no Laboratório de Genética da Escola de Medicina. Universidade Católica de Pelotas (UCPel).

✉ Endereço para correspondência:
Daniela Zilio Larentis
Rua Félix da Cunha, 412
Laboratório de Genética
96010-000 – Pelotas, RS – Brasil
Fone: (54) 284-8257
dani_larentis@yahoo.com.br

RESUMO

A síndrome de Down é uma anomalia cromossômica caracterizada pelo retardo mental de grau variável e constitui uma das aberrações cromossômicas mais comumente encontradas. Esse defeito congênito tem maior probabilidade de ocorrer em neonatos de mulheres com idade mais avançada e a sua causa mais freqüente é a não-disjunção do cromossomo 21. Também pode resultar de uma translocação e até, mais raramente, de mosaicismo. Acomete 1 a 2 em cada mil nascimentos, raramente provoca alterações significativas no peso e afeta ambos os sexos. Este trabalho teve por objetivo analisar a freqüência e os fatores predisponentes para a ocorrência da síndrome de Down. É um estudo com delineamento de caso-controle, de base populacional, que abrangeu todos os nascimentos hospitalares ocorridos nas cinco maternidades da cidade de Pelotas, durante o período de 01/01/1990 a 31/12/2002.

UNITERMOS: Malformações Congênitas, Síndrome de Down, Epidemiologia, Fatores de Risco.

ABSTRACT

The Down syndrome is a chromosomic anomaly, characterized for the variable degree of mental retardate and constitutes one of the chromossomic aberrations more commonly found. This congenital defect has greater probability to occur in newborns of mothers with more advanced maternal age and the most frequent cause is the no disjunction of the 21 chromossome. Also it can even result of a translocation and, more rare mosaicism. It occurs from 1 to 2 in each a thousand births, rare provokes significant alterations in the weight and affects both sexes. This study had for objective to analyze the frequency and predisponent factors for the occurance of the Down syndrome. It is a population-based study with case-control delineation that enclosed all the nosocomial births occurred in the five maternities awards, in the city of Pelotas from 01/01/1990 to 31/12/2002.

KEY WORDS: *Congenital Malformations, Down's Syndrome, Epidemiology, Riscks Factors.*

INTRODUÇÃO

Coube a John Langdon Down a primeira descrição clínica da síndrome em 1866. Após a descrição de Down, começou uma grande controvérsia sobre a etiologia da síndrome. A não disjunção cromossômica foi sugerida por Waardenburg em 1932. Em 1959, Lejeune e colaboradores demostraram que se tratava de uma anormalidade cromossômica, identificando a presença de um cromossoma extra nos afetados. Em 1960 foram descritos os primeiros casos de translocação por Polar e colaboradores e em 1961, o primeiro caso de mosaicismo (1).

A síndrome de Down (SD) e vários outros defeitos devidos a alterações cromossômicas ocorrem com maior freqüência em crianças nascidas de mulheres mais idosas (2). Em 88% dos casos a cópia extra do cromossomo 21 é derivada da mãe. Em 8% dos casos o pai é o responsável. Em 2% a 4% dos casos restantes, a síndrome de Down deve-se a um erro mitótico (uma não-disjunção na divisão celular que ocorre depois da fecundação) (3).

Na trissomia simples do cromossomo 21, a pessoa possui 47 cromossomos, ocorrendo em 95% dos casos. A SD também pode resultar da translocação de cromossomos de um dos pais. Isso ocorre quando uma parte de um cromossomo quebra e prende-se a outro (2), ocorrendo em 4% dos casos (4). Mais raramente, a divisão errônea pode ocorrer quando a criança já está se desenvolvendo no útero da mãe. Nesse

Recebido: 20/04/2004 – Aprovado: 01/12/2005

caso diz-se que se trata de mosaicismo, pois a criança terá parte de suas células com 46 cromossomos e parte com 47 (5). Esse evento acontece em 2% dos recém-nascidos com SD (4).

Aproximadamente 1 de cada 800 ou 1.000 recém-nascidos nasce com esse distúrbio. Aumentado com idade materna, a partir dos 35 anos, e com a idade paterna, a partir dos 55, igualmente para ambos os sexos (4).

Sabendo que a síndrome de Down é a anomalia cromossômica de maior freqüência encontrada em nosso meio, é de fundamental importância um estudo sobre as possíveis causas e fatores associados. Devido a isso, esta pesquisa teve como objetivos analisar a freqüência e os fatores predisponentes para a ocorrência da SD.

MATERIAL E MÉTODOS

A amostra utilizada no estudo foi constituída de 107 casos (recém-nascidos portadores de SD) e de 321 controles (recém-nascidos desprovidos de morbidades) da cidade de Pelotas, RS.

O presente estudo teve seu início em 1990 e, desde então, vem sendo realizado nos berçários de todos os hospitais de Pelotas (Beneficência Portuguesa, Hospital São Francisco de Paula, Hospital-Escola da FAU, Santa Casa de Misericórdia de Pelotas e Hospital Miguel Piltcher), segundo metodologia descrita no Manual Operacional ECLAMC (Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas – projeto desenvolvido por mais de 200 hospitais latino-americanos, os quais utilizam a mesma metodologia para estudo (6) e que tem por principal objetivo monitorar a freqüência das malformações congênitas na América Latina), edição de 1982, a qual segue descrita abaixo.

Consideraram-se no programa 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 essa observação estendeu-se até sua alta hospitalar.

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

Foi controle o recém-nascido vivo não malformado e de igual sexo que tenha nascido no hospital imediatamente depois do malformado. Nesse estudo foram tomados três controles (os três primeiros recém-nascidos seguintes e de mesmo sexo do malformado) para cada recém-nascido com SD.

Para a formação do banco de dados foram tomados todos os dados obtidos, através do preenchimento dos formulários modelo ECLAMC, codificados e, posteriormente, tabulados pelo programa SPSS "for Windows" versão 10.0. Para a análise dos dados utilizaram-se o teste t de Student (para a avaliação dos dados antropométricos), o X^2 e o "Odds Ratio" sendo significativos os resultados com $P<0,05$ (estes últimos dois testes para a avaliação de significância estatística).

As variáveis analisadas foram: sexo, nascimento, alta, tipo de parto e peso (classificado em baixo quando entre 1.000 e 2.499 gramas; e normal quando acima de 2.500 gramas) dos recém-nascidos. Além da escolaridade materna, uso de medicamentos, número de gestações (1 gestação = primíparas; 2 e 3, gestações sem classificação específica; 4 ou mais gestações = multíparas), idades materna e paterna.

RESULTADOS

No período em que o estudo foi realizado, ocorreram 71.500 nascimentos, e destes, 980 recém-nascidos eram malformados. Dos neonatos malformados, 142 eram sindrômicos (portadores de síndromes de Down, Patau, Edwards, Turner, Klinefelter, entre outras). A SD foi a mais prevalente (75,9%) dentre as cromossomopatias, com uma freqüência de 1,48/1.000.

Dos recém-nascidos com síndrome de Down (RNSD), 47,7% eram do sexo masculino e 52,3% do sexo feminino (1,09:1, respectivamente). Apenas 0,9% dos casos nasceram mortos. Referente à alta dos recém-nascidos (dado obtido no momento em que foi realizado o questionário), 52,3% dos neonatos tiveram alta vivos, 2,8% alta mortos e 20,6% ainda não haviam tido alta e, dos controles, 62,47%, 0,6% e 16,8% correspondentes ($P=0,07$). Quanto ao peso, 15,9% dos casos e 7,8% dos controles apresentaram baixo peso ao nascer ($P<0,05$; Odds=2,29) (Tabela 1). Quando observado o tipo de parto, obteve-se que 63,6% dos RNSD foram concebidos através de parto normal ante a 63,4% dos controles ($P=0,85$).

Quando analisada a escolaridade materna, foi observado que 6,5% das mães eram analfabetas; 46,7% tinham até o ensino fundamental completo; 25,2% até o ensino médio completo e 7,5% até o ensino superior completo e, dos controles, 3,7%, 67,1%, 25,8% e 2,8%, respectivamente ($P<0,001$) (Tabela 1). O uso de medicamentos durante o período gestacional ocorreu em 81,3% nos casos e em 72,4% nos controles ($P=0,06$). Em relação ao número de gestações, foi encontrada uma prevalência maior de casos em mães multíparas, com 30,8%, enquanto que nos controles, 18,3% eram multíparas. A maioria das mães dos controles eram primigestas (33,9%) ($P<0,001$) (Tabela 1). Foi observado que o número de gestações está diretamente correlacionada com a idade materna.

As idades materna e paterna foram altamente significativas ($P<0,001$) (Tabela 1). Na análise da idade da mãe, encontrou-se uma maior prevalência de casos entre a faixa etária de 35 a 45 anos (55,1%), porém, nos controles, a faixa etária predominante foi a de 20 a 34 anos (67,1%). Referente à idade paterna, tanto em casos como em controles, houve um predomínio na faixa etária de 20 a 40 anos, apresentando-

Tabela 1 – Distribuição e efeitos brutos de características maternas e do RN sobre a ocorrência de SD

Variável	Casos (n=107)*	Controle (n=321)*	ORB (IC=95%)	X^2 (P)
Alta				
Vivo	56 (52,3%)	200 (62,4%)	1	*** (=0,07)
Morto	3 (2,8%)	2 (0,6%)	**	
Sem alta	22 (20,6%)	54 (16,8%)	1,46 (0,78 – 2,69)	
Parto				
Normal	68 (63,6%)	203 (63,4%)	1	*0,31* (=0,85)
Fórceps	2 (1,9%)	9 (2,8%)	**	
Cesariana	26 (24,3%)	83 (25,8%)	1,07 (0,62 – 1,86)	
Peso				
1.000-2.499 g	17 (15,9%)	25 (7,8%)	2,29 (1,12 – 4,64)	*5,34* (<0,05)
>2.500 g	86 (80,4%)	289 (89,8%)	1	
Uso de medicamentos durante a gravidez				
Sim	87 (81,3%)	232 (72,4%)	1,97 (0,97 – 4,05)	*3,52* (=0,06)
Não	12 (11,2%)	63 (19,6%)	1	
Número de gestas				
Primeira	15 (14%)	109 (33,9%)	2,09 (1 – 4,4)	*18,66* (<0,001)
Segunda	27 (25,2%)	94 (29,2%)	1	
Terceira	21 (19,6%)	48 (14,9%)	0,66 (0,45 – 1,35)	
Quatro ou mais	33 (30,8%)	59 (18,3%)	1,95 (1,02 – 3,73)	
Escolaridade materna				
Analfabeta	7 (6,5%)	12 (3,7%)	1,52 (0,33 – 7,17)	
1° Grau	50 (46,7%)	316 (67,1%)	5,62 (1,87 – 16,82)	*22,19* (<0,001)
2° Grau	27 (25,2%)	83 (25,8%)	2,73 (0,85 – 8,74)	
3° Grau	8 (7,5%)	9 (2,8%)	1	
Idade da mãe				
10-19 anos	6 (5,6%)	56 (17,4%)	**	
20-34 anos	40 (37,4%)	216 (67,1%)	1	*84,17* (<0,001)
35-45 anos	59 (55,1%)	39 (12,1%)	8,17 (4,67 – 14,34)	
46-60 anos	2 (1,9%)	3 (0,9%)	**	
Idade do pai				
20-40 anos	68 (63,6%)	275 (85,4%)	1	
41-54 anos	31 (29%)	27 (8,4%)	4,64 (2,5 – 8,64)	*31,88* (<0,001)
55-80 anos	3 (2,8%)	3 (0,9%)	**	
Malformado na família				
Sim	33 (30,8%)	47 (14,6%)	1	*14,79* (<0,001)
Não	65 (60,7%)	261 (81,1%)	2,82 (1,62 – 4,91)	

*. Diferença em totais das variáveis devido à perda de informações.
**. Valores de "Odds Ratio" não presentes porque seus "limites" não foram considerados exatos quando calculados através do programa Epi Info.
***. Valores de Qui-Quadrado não é válido, porque uma das células tem valor menor que 5 quando calculados através do programa Epi Info.

se em 63,6% e 80,4% em casos e controles, respectivamente (P<0,001). Porém, diferenças estaticamente significativas foram encontradas em pais de RNSD com idade de 41 a 54 anos (em 29% dos casos e em 8,4% dos controles). Ainda, foi encontrado história familiar positiva de malformações congênitas em 30,8% dos casos e em 14,6% dos controles (P<0,001) (Tabela 1).

DISCUSSÃO

Quanto à prevalência, dados semelhantes foram encontrados por Ramirez *et al* (7) em Cali e pela EUROCAT (8), que são estudos realizados na Europa com 1,5‰ e 1,66‰, respectivamente. Valores menores foram encontrados por Thompson (9), Jones (10) e Krivchenia *et al.* (11) em Ohio e Atlanta. A provável explicação para tais diferenças podem ser os fatores sociogeográficos, econômicos, raciais e até sazonais (o que pode sugerir uma complexa interação de múltiplos fatores ambientais e de fatores genéticos em relação ao nascimento de recém-nascidos com síndrome de Down).

Relativo ao sexo dos recém-nascidos com síndrome de Down (RNSD), Gatt (12) também relatou uma maior

proporção de casos para o sexo feminino. Entretanto, no estudo de Mutton *et al*. (13) foi documentado mais RNSD do sexo masculino. A variação quanto a esse item parece ser muito mais fruto do tipo de estudo e/ou da localidade em que este foi realizado do que uma maior predisponibilidade de um sexo para a ocorrência de um RNSD. Referente ao número de natimortos, Gatt (14) não encontrou natimortos em suas análises. Portanto, a natimortalidade não deve ser considerada como fator característico da síndrome de Down.

Não houve correlação significativa entre o tipo de alta e o de parto com a SD, uma vez que a síndrome de Down não parece ser um fator que aumente a morbidade neonatal, bem como não parece influenciar se o parto será espontâneo, por fórceps ou cesariana. Quanto a este último, o parto parece ser mais uma característica do desenvolvimento (com ou sem complicações) da gestação do que do fato de um neonato ser portador de SD. Somado a isso, um RNSD tem uma maior probabilidade de ter um baixo peso ao nascer do que um recém-nascido normal.

A baixa escolaridade materna é fator de risco para a ocorrência de SD. Devido à carência de pesquisas nessa área, o que pode ser inferido, encontra-se no fato de que há uma associação entre escolaridade/nível socioeconômico. Portanto, uma baixa escolaridade pode nos remeter a um igual degrau socioeconômico e conseqüente carência nutricional, a qual pode levar à ocorrência de SD. Não houve correlação significativa entre uso de fármacos e SD. Sabe-se que problemas ocorridos durante a gravidez, como emoções fortes, quedas, uso de medicamentos e drogas não são causadores de SD (14).

A multiparidade está relacionada mais com o avanço da idade das mães do que com a ocorrência da SD propriamente dita. Para a idade materna, Gatt (11) achou uma maior prevalência entre mães com 35 a 39 anos. Ainda, outros estudos mostram maior risco de ocorrência de SD com o avanço da idade materna, como foi constatado por Stray-Gundersen (15), Chan *et al.* (16), Ramirez (7). Referente à idade paterna, McIntosh *et al* (17) também encontraram forte associação entre a idade paterna avançada e a SD. Já Lian *et al* (18) e Savitz *et al.* (19) não acharam relação entre idade paterna e SD. Ou seja, a idade materna avançada é comprovadamente um fator de risco para a ocorrência da trissomia do 21, já a idade paterna avançada parece ser mais um fator de confusão (uma vez que, em sua grande maioria, pais e mães têm mais ou menos a mesma faixa etária) do que um fator de risco.

Quanto à presença de malformação na família, Thompson (9) relatou que uma história de trissomia do 21 em outra pessoa da família não parece aumentar significativamente o risco de ter um filho com síndrome de Down. Porém, de acordo com os resultados encontrados, houve correlação altamente significativa entre essa variável e SD, o que pode inferir que a presença de malformação familiar pode aumentar a probabilidade para a ocorrência de um RNSD.

Tendo em vista os resultados encontrados neste estudo e em outros, a SD é: de alta prevalência, tem significativo impacto na sociedade e, conseqüentemente, na vida das crianças afetadas e de seus pais; um recém-nascido de mãe com idade avançada tem maior probabilidade de ser portador dessa síndrome, sendo que o mesmo pode não ser observado nas mães multíparas e a presença de SD na família deve ser considerado como um fator importante para o nascimento de um RNSD. Outros dados importantes como a escolaridade e a idade paterna merecem investigações mais detalhadas e melhor direcionadas. Do primeiro, já é sabido que o fator socioeconômico atua de forma importante no desenvolvimento embriofetal. Do segundo, há um porém de que estudos isolados para a idade paterna podem dar resultados de melhor qualidade e mais expressivos. Devido a isso tudo, são de suma importância estudos como este, para que se obtenha maior número de informações possíveis sobre esse tipo de anomalia e fatores associados para fornecer um melhor aconselhamento, suporte clínico e psicológico para as crianças e suas famílias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Histórico da Síndrome de Down. Disponível na Internet: http://www.malhatlanticapot/ecae-cm/down.htm#2. Capturado em 10/06/2003.
2. CURTIS H, BARNES NS. Biología. Ed. Médica Panamericana, 6ª ed., 2000.
3. Presencia del síndrome de Down. Disponível na Internet: www.nichol.nih.gov/publications/pubs/downssyndrome/down.sp.htm. Capturado em 22/07/2003.
4. BORGES-OSÓRIO MR, ROBINSON WM. Genética Humana. São Paulo: Artmed, 2. ed., 2001.
5. GARCIAS GL, MARTINO-ROTH MG. Conversando sobre Síndrome de Down. Pelotas: EDUCAT, 2004: 78pp.
6. CASTILLA EE. Un observatório de los nascimientos. Ciencia Hoy; vol 4; 23: 6-14; 1993.
7. RAMIREZ RE, ISAZA C, GUTIÉRREZ MI. La incidência del sindrome de Down en Cali. Revista Colômbia Médica 1996; 27: 138-42.
8. A EUROCAT Working Group. 15 years of Surveillance of Congenital anomalies in Europe 1980-1994. EUROCAT Report 7. Scientific Institute of Public Health Louis Pasteur, Belgium, 1997.
9. NUSSBAUM R L, McINNES RR, WILLARD HF. THOMPSON & THOMPSON Genética Médica. Guanabara Koogan, 6. ed., 2002.
10. JONES KL. Atlas de malformaciones congénitas. México: Interamericana McGraw Hill, 4. ed., 1990.
11. KRIVCHENIA E, HUETHER CA, EDMOND LD, MAY DS. Comparative epidemiology of Down syndrome in two United States populations. Revista Am. J. Epidemiol 1993; 137: 815-825.
12. GATT M. Malta Congenital Anomalies Register. Disponível na internet: http://www.magnet.mt/services/health/mcar.htm. 1998.
13. MUTTON D *et al*. Cytogenetic and epidemiological findings in Down syndrome, England and Wales 1989-1993. National Down Syndrome Cytogenetic Register and the Association of Clinical Cytogeneticists. Revista J. Med. Genet 1996; 33: (5): 387-94.

14. Síndrome do Down. Disponível na Internet: http://www.niee.ufrgs.br/hpmoise/body_s_down.html. Capturado em 22/07/2003.
15. STRAY-GUNDERSEN K. Babies with Down syndrome. Rockville, MD, Woodbine House, 1995.
16. CHAN A, McCAUL KA, KEANE RJ, HAAN EA. Effect of parity, gravidity, previous miscarriage, and age on risk of Down's syndrome: population based study. British Medical Journal 1998; 3:317 (7163) 923-924.
17. McINTOSH GC, OLSHAN AF, BAIRD PA. Paternal age and the risk of birth defects in Offspring. Epidemiology 1995; 6(3): 282-288.
18. LIAN ZH, ZACK MM, ERICKSON JD. *Paternal age and the ocurrence of birth defects*. Am. Journal Hum. Genet. 1986; 39:648-660.
19. SAVITZ DA, SCHWINGL PJ, KEELS MA. Influence of paternal age, smoking, and alcohol consumption on congenital anomalies. Teratology 1991; 44: 429-440.