

Programa de monitoramento de defeitos congênitos: experiência do estudo colaborativo latino-americano de malformações congênitas no HCPA

Júlio César Loguercio Leite¹, Nina Rodrigues Stein¹,
Lilium Pontes Troviscal¹, Roberto Giugliani¹

OBJETIVOS: Os autores apresentam os resultados da análise dos registros do Programa de Monitoramento de Defeitos Congênitos, vinculado ao Estudo Colaborativo Latino-americano de Malformações Congênitas (ECLAMC), no período de janeiro de 1993 a dezembro de 2000. Trata-se de um registro de base hospitalar, com delineamento tipo caso-controle, que funciona em aproximadamente 70 hospitais distribuídos em 10 países da América Latina. Discutem a importância do desenvolvimento de programas de registro de defeitos congênitos com o objetivo de oferecer aos órgãos governamentais a possibilidade de adotar políticas de saúde baseadas na prevenção primária de alguns destes defeitos.

MATERIAIS E MÉTODOS: O PMDC/ECLAMC é um estudo que iniciou em 1983 no HCPA e está em andamento contínuo desde então. No presente trabalho foram considerados todos os nascimentos ocorridos entre janeiro de 1993 e dezembro de 2000. Foram incluídos todos os recém-nascidos com peso $\geq 500g$, nativos e natimortos. Os meses de abril e novembro de 2000, representando apenas 2% dos nascimentos do ano foram excluídos por problemas técnicos, fato que não interferiu na análise final. A partir das fichas de nascidos vivos malformados, controles e natimortos, foi elaborado um banco de dados utilizando o Epiinfo 6. Estes dados foram posteriormente analisados, vindo a constituir os resultados deste estudo.

RESULTADOS: No período de janeiro de 1993 a dezembro de 2000, nasceram 31.680 crianças no HCPA, sendo 31.090 nascidos vivos e 590 natimortos. Foram detectados defeitos congênitos em 1632 (5,25%) dos RNV e em 72 (12,20%) dos NM, perfazendo um total de 1.704 malformados. Quando consideramos os defeitos congênitos agrupadamente, observa-se uma variação temporal sem efeito epidemiológico na população. Gemelaridade foi identificada como um fator de risco para a ocorrência de malformações, com um OR de 2,64 (IC: 1,30 – 5,47). A realização do acompanhamento de pré-natal e idade materna abaixo de 35 anos foram identificados como fatores protetores com um OR de 0,78 (IC: 0,64 – 0,96) e 0,84 (IC: 0,76 – 0,93) respectivamente.

CONCLUSÕES: A implantação de programas semelhantes em outras maternidades e o vínculo com instituições voltadas à pesquisa sobre defeitos congênitos beneficiaria muito as famílias e a população regional.

Unitermos: Programa de monitoramento; defeitos congênitos.

¹ Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.

Birth defects surveillance program: experience of the Latin American study of congenital malformations at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

OBJECTIVES: The authors show here the result of the registry analysis of the Birth Defects Surveillance Program, linked to the Latin American Study of Congenital Malformations (ECLAMC), from January 1993 to December 2000. This is a hospital-based registry, with a case-control design, which is carried out in 70 hospitals of Latin America. The importance of the development of registry programs of birth defects with the purpose of offering to government agencies the alternatives for the primary prevention of some congenital malformations. Some research projects, carried out in collaboration with ECLAMC, are also presented.

MATERIALS AND METHODS: PMDC/ECLAMC was established in 1983 at Hospital das Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and it has not been interrupted since then. All births that occurred from January 1993 to December 2000 were considered in this study. We included in the study all newborns weighing $\geq 500g$, either liveborn or stillborn. April and May 2000 represented only 2% of births in that year and were excluded due to technical problems, which did not have a significant influence on the final analysis. A database, based on the registers of malformed liveborns, controls and stillborns was created with Epiinfo 6. These data were then analyzed, and they constitute the results of this study.

RESULTS: Between January 1993 and December 2000, 31,680 children were born at HCPA, Among them, 31,090 were liveborns and 590 were stillborns. Birth defects were detected in 1632 (5.25%) of liveborns and in 72 (12.20%) of stillborns, totalizing 1,704 malformed children. When all birth defects are considered, it is possible to observe a time variation without epidemiological effect on the population. Twin pregnancy was identified as a risk factor for the occurrence of malformation, with $OR=2.64$ (CI: 1.30 – 5.47). The performance of prenatal follow-up and maternal age under 35 years were identified as protecting factors with $OR=0.78$ (CI: 0.64 – 0.96) and 0.84 (IC: 0.76 – 0.93), respectively.

CONCLUSIONS: The establishment of similar programs in other maternities and the connection with institutions involved with research on birth defects would bring important benefits to families and regional population.

Key-words: surveillance program; birth defects.

Revista HCPA 2001(3):293-300

Introdução

As anomalias congênitas (alterações morfológicas macroscópicas presentes ao nascimento) fazem parte de uma vasta categoria de defeitos congênitos, juntamente com o retardo mental de origem pré-natal, os erros inatos do metabolismo e outros distúrbios de origem principalmente genética (1). Sob uma visão biológica, são representantes de um grupo heterogêneo de distúrbios do desenvolvimento embrio-fetal, 60% dos quais ainda são de etiologia desconhecida (tabela 1).

A diminuição da taxa de mortalidade no primeiro ano de vida, obtida a partir do controle das doenças infecto-contagiosas e da melhora da assistência pré-natal com subsequente diminuição dos casos de prematuridade e problemas perinatais, determinou o crescimento proporcional de outros fatores responsáveis por esses eventos, levando as anormalidades congênitas a assumir o primeiro lugar como causa de morte nesse período (2).

Em nosso país, as grandes diferenças

Tabela 1. Etiologia dos defeitos congênitos

Etiologia	%
Genética	
herança monogênica	20%
alterações cromossômicas	3 – 5%
Ambiental	
radiação ionizante [§]	< 1%
infecções pré-natais	2 – 3%
doença materna crônica	1 – 2%
agentes ambientais e fármacos	4 – 5%
Causas desconhecidas	60%

[§] Modificado: Kalter & Warkani (1).

regionais levam a dados contrastantes: algumas regiões apresentam taxas de mortalidade infantil semelhante a dos países desenvolvidos, enquanto outras são tão elevadas quanto às das nações mais pobres do planeta. Alguns estudos mostram que a melhoria dos indicadores de saúde infantil e a conseqüente diminuição da mortalidade transformam as anomalias congênitas em um sério problema de saúde, dado os altos custos dos tratamentos e as freqüentes internações das crianças afetadas. A criação de registros de base hospitalar, associados à implementação de medidas de prevenção primária direcionada para zonas de risco, são alternativas, economicamente viáveis, que contribuem para minimizar esses custos (3).

A abordagem epidemiológica dos defeitos congênitos é a coluna dorsal da pesquisa das suas causas. A observação experimental dos efeitos teratogênicos permite levantar algumas hipóteses a serem testadas, usualmente por métodos epidemiológicos. Algumas estratégias podem ser estabelecidas para propósitos mais amplos, como o registro de variáveis como o uso de medicações pelas gestantes, a saúde dos pais, riscos ocupacionais, o nível sócio-econômico e a história familiar.

A maioria dos estudos de vigilância disponíveis cobre o período pré-natal e pós-natal imediato (até a alta da criança). Poucos estendem este período do neonatal tardio até o primeiro ano de vida (4). Desde a catástrofe da talidomida em 1961, vários esquemas para registro e

identificação de defeitos congênitos têm sido estabelecidos em diversos países. A maioria destes programas têm o propósito de identificar, tão logo quanto possível, qualquer agente contaminante do ambiente que possa oferecer risco teratogênico.

Baseado no Departamento de Genética do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, o Estudo Colaborativo Latino-americano de Malformações Congênitas (ECLAMC), opera um programa de vigilância epidemiológica de defeitos congênitos, processando os dados enviados por cerca de 70 hospitais distribuídos em 10 diferentes países da América do Sul e do Caribe.

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) passou a integrar o ECLAMC a partir de 1983, primeiramente na modalidade coorte e a partir de 1986 na modalidade caso-controle. O Programa de Monitoramento de Defeitos Congênitos (PMDC) do HCPA segue as normas operacionais do ECLAMC, inclusive na definição de quais anomalias devem ser registradas (tabela 2).

Objetivos

O objetivo principal do PMDC/ECLAMC é monitorar os nascimentos ocorridos no HCPA, através de um estudo caso-controle, para observar o comportamento das freqüências de alguns defeitos congênitos em nossa população e associar os dados a possíveis fatores de risco. Todo este esforço contribui para indicar possíveis medidas preventivas, com o intuito de diminuir a

Tabela 2. Relação dos defeitos congênitos registrados pelo PMDC/ ECLAMC

Defeitos da parede abdominal	Onfalocele; gastrosquise.
Defeitos do sistema nervoso	Anencefalia; espinha bífida; hidrocefalia; cefaloceles; microcefalia.
Defeitos da face e estruturas relacionadas	Microftalmia; microtia; palato/lábio fendidos.
Defeitos cardíacos	CIA; CIV; PDA; dextrocardia; cardiopatias NE
Defeitos gastrointestinais	Atresia esofágica; duodenal; ID; anus imperfurado; má rotação intestinal.
Defeitos dos genitais	Genitais ambíguos; hipospádias; epispádias; extrofia de cloaca e bexiga.
Defeitos renais	Agenesia renal; rins policísticos; hidronefrose.
Defeitos de membros	Pés tortos; polidactilias pré e pós-axiais; sindactilias; amelias; amputações congênitas; hipoplasias; defeitos de redução.
Miscelânea	Hérnia diafragmática; ciclopia; Sirenomelia; acardiocefalia; síndrome de Down.

prevalência destas malformações e, se possível, detectar algum fator ambiental ainda desconhecido que possa estar influenciando no desenvolvimento dos fetos. O PMDC, ao manter um registro ininterrupto dos nascimentos no HCPA, disponibiliza um valioso banco de dados para o desenvolvimento de estudos sobre defeitos congênitos.

Materiais e métodos

O PMDC/ECLAMC é um estudo que iniciou em 1983 no HCPA e está em andamento contínuo desde então. No presente trabalho foram considerados todos os nascimentos ocorridos entre janeiro de 1993 e dezembro de 2000. Foram incluídos todos os recém-nascidos com peso ³ 500g, nativos a natimortos. Os meses de abril e novembro de 2000, representando apenas 2% dos nascimentos do ano foram excluídos por problemas técnicos, fato que não interferiu na análise final.

Foram excluídas crianças que nasceram em outros locais, como no domicílio ou vias públicas, e que foram encaminhadas ao HCPA nas primeiras horas de vida, com exceção daquelas incluídas no censo diário. Os recém-nascidos que se enquadraram nos critérios de inclusão para o estudo foram examinados nas primeiras 24 horas de vida por um equipe treinada

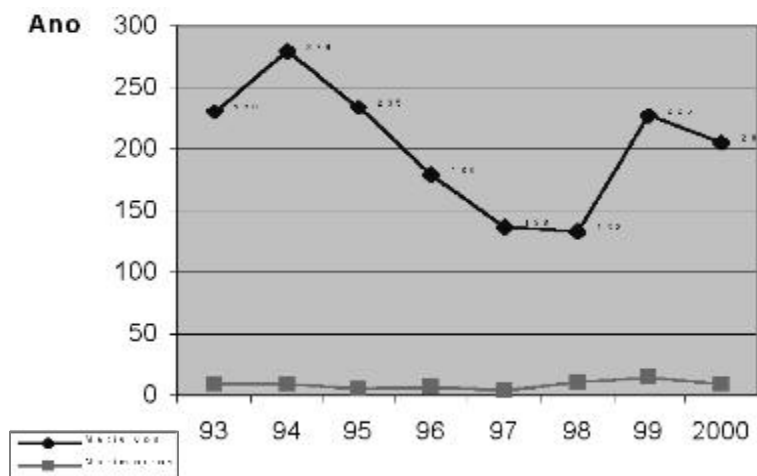
no exame dismorfológico. A equipe de examinadores era constituída por 15 estudantes da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, orientados por um médico vinculado ao ECLAMC.

Para os recém-nascidos vivos, no caso da detecção de alguma malformação, era preenchida uma ficha pelo examinador responsável através de uma entrevista com a mãe. Nesta ficha são coletadas informações sobre consultas pré-natais, exposição gestacional a fatores de risco para malformações, irmandade, consangüinidade, história familiar e dados do parto. As malformações eram descritas nesta ficha de forma detalhada e padronizada por um protocolo. O próximo recém-nascido vivo do mesmo sexo e sem malformações era o controle, e para este era preenchida uma ficha idêntica, exceto pela descrição das malformações. Foram incluídas em nosso estudo tanto as malformações maiores quanto as menores isoladas. Os fetos polimalformados, portadores de síndromes etiológicas conhecidas ou de complexos malformativos não foram incluídos em nossa análise por serem de etiologia heterogênea, cujo diagnóstico preciso pode levar mais tempo e ter maior risco de erro.

No caso de natimortos sempre era preenchida uma ficha com a mãe. Estes recém-nascidos eram necropsiados no Serviço de Patologia do HCPA, e aqueles sem

Tabela 3. Características da amostra de recém-nascidos entre 1993 e 2000 no HCPA

Característica	Casos	%
Recém-nascidos vivos não-malformados	29.458	94,75
Recém-nascidos vivos malformados	1.632	5,25
Recém-nascidos mortos não-malformados	518	87,80
Recém-nascidos mortos malformados	72	12,20

**Figura 1.** Número total de recém-nascidos malformados (nativos e natimortos) no período de 1993 a 2000 no HCPA.

malformações tinham suas fichas excluídas. Os natimortos malformados tinham a descrição de suas malformações preenchida de acordo com os dados da necropsia, não havendo controles nesses casos.

A partir das fichas de nascidos vivos malformados, controles e natimortos, foi elaborado um banco de dados utilizando o Epiinfo 6. Estes dados foram posteriormente analisados, vindo a constituir os resultados deste estudo.

Para a análise foram considerados de maior relevância os valores de *odds ratio* (OR) com intervalo de confiança de 95%, e a distribuição de *POISSON*, utilizada pelo ECLAMC, para análise de dados.

Resultados

No período de janeiro de 1993 a dezembro de 2000, nasceram 31.680 crianças no HCPA, sendo 31.090 nascidos vivos e 590 natimortos. Foram detectados defeitos congênicos em 1.632 (5,25%) dos RNV e em 72 (12,20%) dos NM, perfazendo um total de 1704 malformados (tabela

3). A figura 1 demonstra as variações temporais que ocorreram no período estudado. Quando consideramos os defeitos congênicos agrupadamente, observa-se uma variação temporal sem efeito epidemiológico na população.

Na tabela 4 podemos observar as malformações de maior importância clínica, bem como o número de casos no HCPA e suas taxas por 10 mil nascimentos neste hospital. Estas taxas foram comparadas com as fornecidas pelo Estudo Colaborativo Latino-americano de Malformações Congênicas, obtidas a partir dos dados coletados em 70 hospitais da América Latina.

Gemelaridade foi identificada como um fator de risco para a ocorrência de malformações, com um OR de 2,64 (IC: 1,30 – 5,47). A realização do acompanhamento de pré-natal e idade materna abaixo de 35 anos foram identificados como fatores protetores com um OR de 0,78 (IC: 0,64 – 0,96) e 0,84 (IC: 0,76 – 0,93) respectivamente (tabela 5).

Tabela 4. Malformações maiores observadas no período 1993- 2000 em recém-nascidos no HCPA e no total do ECLAMC

	n		n		n	Poisson 2a = 0,05
	HCPA		ECLAMC			
	31.680		3.180008*		Por ano	
	n	taxa HCPA/10.000	n	taxa ECLAMC/ 10.000		
Agenesia renal	15	4,73	443	1,39	1	0-4 +
Anencefalia	23	7,3	2208	6,94	7	1-14
Ânus imperfurado	9	2,85	1328	4,18	4	0-9
Atresia duodenal	6	1,8	291	0,92	1	0-4 +
Espinha bífida	33	33,0	2485	7,81	8	2-15
Gastrosquise	23	7,3	394	1,24	1	0-4 +
Hidrocefalia isolada	17	5,37	2404	7,56	8	2-15
Lábio leporino	34	10,73	3527	11,09	11	4-19
Pálato fendido	26	8,2	1158	3,64	4	0-9
Onfalocele	14	4,4	800	2,52	3	0-8
Hérnia diafragmática	22	6,9	695	2,19	2	0-6
Atresia esofágica	10	3,1	911	2,86	3	0-8
Síndrome de Down	49	15,46	5056	15,90	16	8-25

Discussão

Os resultados observados não diferem muito dos encontrados na literatura (5). As diferenças nas freqüências de malformações em relação ao resto do ECLAMC (tabela 4) vêm sendo monitoradas pelo PMDC/ ECLAMC há alguns anos. Podemos considerar que estas prevalências ao nascimento como não sendo um *alarme* (termo usado em epidemiologia de defeitos congênitos para definir qualquer mudança no comportamento de uma anomalia congênita, cuja freqüência altera-se em determinado período de tempo, indicando assim um provável efeito ambiental sobre a base etiológica já existente). A explicação para isto estaria baseada no fato de que para o HCPA converge uma grande parte dos fetos malformados detectados no período pré-natal, por tratar-se de um centro de referência em tratamento e em diagnóstico. Não houve a detecção em hospitais vinculados ao ECLAMC de taxas aumentadas para a região de Porto Alegre, corroborando esta conclusão (5). Ao

levar-se em conta a procedência dos casos das mais variadas regiões do estado, não se observa nenhum *cluster* (6).

Os únicos defeitos que apresentaram aumento em relação ao esperado por ano foram os que apresentam um sinal “+” na tabela 4: agenesia renal, atresia duodenal e gastrosquise, aparecem aumentadas pelos mesmos fatores indicados anteriormente, tratam-se de defeitos cujo diagnóstico pré-natal sofreu um impulso considerável com advento da ultra-sonografia morfológica e de melhor qualidade e o encaminhamento para centros de referência é rotina nestes casos (5).

Quanto aos fatores de risco, gemelaridade é sabidamente uma das principais causas de anomalias congênitas na espécie humana. Em torno de duas a três vezes é mais comum a ocorrência de anomalias estruturais em gêmeos monozigóticos do que em dizigóticos e gestações de feto único (7).

Ao analisarmos a realização do pré-natal e idade materna, as observações são interessantes. O primeiro sugere que no grupo

Tabela 5. Investigação de fatores de risco

	Malformado	Controle	OR	IC
Pré-natal realizado	983	980	}	0.82
Pré-natal não realizado	335	273		
Idade < 35 anos	1457	1405	}	0.87
Idade >35 anos	236	197		
Doenças agudas	647	605	}	1.04
Ausência de doenças agudas	1037	1006		
Doenças crônicas	319	287	}	1.08
Ausência de doenças crônicas	1366	1324		
Tabagismo	127	112	}	1.11
Ausência de tabagismo	665	651		
Medicamentos durante gestação	1152	1093	}	1.02
Sem uso de medicamentos durante gestação	533	518		
Gestação gemelar	38	15	}	2.44
Gestação de feto único	1665	1601		

OR = *odds ratio*; IC = intervalo de confiança.

de gestantes que realizaram o acompanhamento pré-natal houve um menor número de recém-nascidos malformados em relação ao grupo de mães que não o fizeram. A explicação para esta observação pode estar na estratificação social das gestantes da amostra; mulheres com melhor índice sócio-econômico têm mais acesso aos serviços de saúde, condições de alimentação mais adequadas, informações referentes ao uso do ácido fólico e outras terapias capazes de reduzir a ocorrência e recorrência de determinados defeitos congênitos.

O outro fator de risco encontrado com um valor significativo foi idade materna avançada. Ter mais de 35 anos está associado ao nascimento de crianças portadoras de defeitos congênitos, o que já se sabe desde os trabalhos de Penrose na década de 30, que demonstrou a relação entre idade materna avançada e síndrome de Down, 25 anos antes de ser conhecida a etiologia cromossômica numérica envolvida (trissomia do cromossomo 21 em 95% dos casos) (8).

O número de mulheres com 40 anos ou

mais é responsável por 2% dos nascimentos na América Latina e por 40% dos casos de síndrome de Down nessa região. A adoção de medidas preventivas baseadas na informação e educação da população para reduzir a idade de procriação permitiria evitar o nascimento de 30% dos casos de síndrome de Down sem necessidade de empregar uma tecnologia complexa e cara (8).

A implantação de programas semelhantes em outras maternidades e o vínculo com instituições voltadas à pesquisa sobre defeitos congênitos beneficiaria muito as famílias e a população regional.

A seguir listamos alguns sub-projetos desenvolvidos a partir do PMDC/ ECLAMC:

1. CAMPO 34: pela primeira vez em nosso país é estabelecida uma parceria entre o ECLAMC e uma secretaria de município, no caso a Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre, apoiando o desenvolvimento de um registro de anomalias congênitas, com o uso da nova Declaração de Nascidos Vivos (DN), documento oficial de caráter federal e de preenchimento

obrigatório em todas as maternidades, implantado a partir de janeiro de 2000;

2. MOLECLAMC: trata-se de um grande banco de DNA, para futuros estudos relacionados à etiologia molecular e a patogenia dos defeitos congênitos. Há uma cópia do projeto disponível no *site* do ECLAMC (www.biologia.ufrj.br/sociedades/eclamc);

3. SONOECLAMC: associado ao desenvolvimento da ultra-sonografia busca, através do registro precoce de fetos malformados, definir uma prevalência mais acurada para determinados defeitos congênitos. Realizado em associação com os grupos de medicina fetal e diagnóstico pré-natal, acompanhando o feto desde o diagnóstico até o desfecho da gestação, seja o nascimento ou a interrupção.

Referências

- Guidelines for the development of national programmes for monitoring birth defects. The International Centre for Birth Defects of the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (ICBDMS). Rome: WHO, Hereditary Diseases Programme; 1993. p 4.
- Prá-saber: informações de interesse à saúde. Secretaria Municipal de Saúde, Centro de Vigilância em Saúde; Equipe de Informação em Saúde. Porto Alegre: CEDIS; 2000.
- Leite, JCL. Frequência de defeitos congênitos em região carbonífera: um estudo no Rio Grande do Sul [dissertação]. Porto Alegre, UFRGS; 2000.
- WHO. World atlas of birth defects, human genetics programme. World Health Organization; 1998.
- ECLAMC. Documento final XXXII; Reunião Anual, Canela, 2000.
- Castilla EE, Lopez-Camelo JS. The surveillance of birth defects in South America. In: The search for time clusters: Epidemics. Advances in mutagenesis research 2. Obe G, editor. New York: Springer-Verlag; 1989. p.191-209.
- Jones KL. Smith's recognizable patterns of human malformation. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1997. p. 652-3.
- Castilla EE, Lopez-Camelo JS, Paz JE, Orioli IM. Prevenção primaria de los defectos congénitos. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 1996. p. 20-1.