

Parto cesárea como fator de risco de leucemia infantil

C section as a risk factor for leucemias

Milena Martello Cristófal¹, Carina Pita Lottenberg¹, Rômulo Negrini²

Resumo

Introdução: As condições de nascimento, em especial o parto cesáreo, impactam a curto e longo prazo a saúde infantil. Nesse estudo, tivemos como **objetivo:** Associar o parto cesárea a incidência de leucemias em crianças. **Métodos:** Trata-se de estudo observacional com pacientes dos Ambulatórios da Pediatria Oncológica, entre 0 a 14 anos, nascidos a termo, em tratamento ou acompanhamento por Leucemia Mieloblástica Aguda, Leucemia Linfoblástica Aguda, ou Leucemia Mielóide Crônica. A investigação sobre gestação e parto foi feita por meio de questionário, que aborda, após identificação do paciente, dados do diagnóstico e das condições de nascimento e parto das crianças. A incidência de parto cesarianas na amostragem foi comparada com as taxas brasileiras, segundo o DATASUS. **Resultados:** A taxa brasileira de cesarianas foi de 55,5% em 2016, enquanto nos pacientes estudados, 41,9% (IC 31,9-51,9) nasceram por cesarianas. Portanto, a incidência de cesáreas na população em questão é inferior à brasileira. **Conclusão:** A população estudada neste trabalho, crianças com diagnóstico de leucemia, não apresenta taxa de nascimentos por cesarianas superior à taxa nacional. Assim, a hipótese de que a taxa de cesarianas seria maior em uma população com diagnóstico de leucemia não foi confirmada. Portanto, apesar do que já fora proposto em estudos prévios não foi possível confirmar a associação entre parto cesariana com maior incidência de leucemia infantil. Novos trabalhos ainda são necessários para melhor entendimento da associação entre via de parto

e diagnóstico de malignidades, especialmente populações com alta taxa de cesarianas.

Descritores: Cesárea, Trabalho de parto, Fatores de risco, Leucemia, Neoplasias, Criança

Abstract

Aim: Birth conditions, in particular caesarean delivery, can impact on child health. In this study, our **objective** was: associate the caesarean delivery with incidence of leukemias in children. **Methods:** This is an observational study with outpatients from Pediatric Oncology Clinic, between 0 and 14 years old, born at term, undergoing treatment or having follow-up care due to acute myeloblastic leukemia, acute lymphoblastic leukemia, or chronic myeloid leukemia. The research of pregnancy and childbirth was done using a questionnaire, which addresses, after identification of the patient, data from the diagnosis and birth conditions. The sample's caesarean delivery incidence was compared with the Brazilian rates, according to DATASUS. **Results:** The Brazilian caesarean rate was 55.5% in 2016, while in our sample, 41.9% (CI 31.9-51.9). Therefore, our incidence of Caesarean section is inferior compared to the Brazilian. **Conclusion:** The population studied, children diagnosed with leukemia, does not present a higher rate of caesarean birth than the national rate. Thus, the hypothesis that the caesarean rate would be higher in a population diagnosed with leukemia was not confirmed. Therefore, despite what has already been proposed in previous studies it was not possible to corroborate with the association between caesarean delivery and higher incidence of childhood leukemia. New studies are required to better understand the relation between delivery and diagnosis of malignancies, especially including populations with a high rate of caesarean sections.

Keywords: Caesarian section; Labor, obstetric; Risk factors; Leukemia; Neoplasms; Child

Introdução

As condições de nascimento, em especial o parto cesárea, impactam a curto e longo prazo a saúde infantil (1). Estudos epidemiológicos reportam que crianças

1. Acadêmica da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. 6º ano do Curso de Graduação em Medicina. São Paulo – SP - Brasil

2. Professor Assistente da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia São Paulo. Departamento de Obstetrícia e Ginecologia. São Paulo – SP - Brasil

Trabalho realizado: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Departamento de Obstetrícia e Ginecologia. São Paulo – SP – Brasil

Endereço para correspondência: Milena Martello Cristófal. Rua das Palmeiras, 283 apto 183 – Santa Cecília – 01226-010 – São Paulo – SP - Brasil. E-mail: milena.martello@gmail.com

Os autores declaram nenhum conflito de interesses na realização do trabalho.

nascidas por cesarianas têm maior risco de apresentar, como efeitos imediatos, alterações de função pulmonar, metabolismo, alimentação, resposta imune e pressão arterial quando comparados aos nascidos por parto normal⁽¹⁾. Existe ainda, a associação entre cesáreas e o desenvolvimento, ao longo da vida, de doenças com componentes auto-ímmunes e atópicos, como asma e diabetes tipo I (DM I)⁽²⁻³⁾. Além disso, observou-se possível relação entre a realização desse procedimento e o desenvolvimento de leucemia infantil, câncer mais prevalente na população pediátrica⁽⁴⁾.

A leucemia corresponde a cerca de um terço das malignidades diagnosticadas em crianças norte americanas entre 0-14 anos⁽⁵⁾. Evidências científicas mostram que a leucemia linfoblástica aguda (LLA), o subtipo mais comum, tem seu início ainda intra útero e um fator desencadeante secundário determina o estabelecimento das manifestações clínicas⁽⁶⁾. Ou seja, a compreensão da carcinogênese, nesses casos, é indissociável ao estudo das condições de gestação e parto.

Há três possíveis mecanismos que vêm sendo estudados para explicar a associação entre tipo de parto e desenvolvimento do sistema imune, fator determinante para o desenvolvimento de malignidade. Primeiramente, é possível que exista influência da microbiota nos neonatos, já que bebês nascidos por parto vaginal mantém, por meses ou anos, maior quantidade de Bifidobactérias que os nascidos por cesarianas, devido ao contato com a microbiota do intestino e do canal vaginal⁽⁷⁻⁸⁾. Além disso, o parto normal desencadeia uma resposta de estresse, com ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e liberação de cortisol⁽⁹⁾. O cortisol, por sua vez, é um potente eliminador de células leucêmicas ou pré-leucêmicas, contribuindo inclusive para a remissão de LLA⁽¹⁰⁾. Portanto, crianças que não tenham passado pelo trabalho de parto, não foram expostas a níveis altos de cortisol e seus efeitos protetores ao desenvolvimento de malignidades. Por fim, diferenças epigenéticas e da própria expressão gênica podem também ter influência na carcinogênese, visto que leucócitos de cordão umbilical em crianças nascidas por cesarianas apresentam maiores níveis de metilação do DNA⁽¹¹⁾.

No Brasil, 55% dos partos foram cesarianas em 2016, sendo que a recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS) é de que essa porcentagem não passe de 15%⁽¹²⁻¹³⁾. Ao comparar o Sistema Único de Saúde (SUS) e os hospitais privados, essas taxas variam de 38% a 82% respectivamente⁽¹²⁾. Ademais, segundo epidemiologistas do Childhood Leukemia International Consortium (CLIC), o risco relativo ao desenvolvimento de LLA em crianças nascidas por cesarianas sem trabalho de parto é de 1,23⁽⁴⁾. Nesse contexto, o estudo da incidência de leucemias em uma população demasiadamente exposta a cesarianas,

como a brasileira, ganha fundamental importância. Além disso, não há estudos no Brasil sobre tipo de parto como fator de risco oncológico em crianças. Portanto, a suprir a escassez de trabalhos nesse aspecto, a presente investigação teve como objetivo associar tipo de parto, normal ou cesárea, e incidência de leucemias em crianças.

Objetivo

O objetivo deste estudo foi associar tipo de parto, normal ou cesárea, e incidência de leucemias em crianças.

Materiais e Métodos

Foi realizado um estudo observacional com pacientes dos Ambulatórios da Pediatria Oncológica, entre 0 a 14 anos, nascidos a termo (37-42 semanas gestacionais) entre 1987-2016, em tratamento ou acompanhamento por Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA), Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) ou Leucemia Mielóide Crônica (LMC). Excluímos desse grupo apenas crianças com diagnóstico de aneuploidias ou aquelas cujas famílias preferirem não participar.

A investigação sobre gestação e parto foi feita por meio de um questionário, que aborda, após identificação do paciente, dados do diagnóstico e das condições de nascimento e parto das crianças. Esse questionário foi preenchido voluntariamente pelas mães que concordaram em participar do projeto, após assinarem o Termo de consentimento Livre e Esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP – parecer de aprovação número: 2.012.203).

Todas as informações coletadas foram tabuladas no Microsoft Excel e analisadas utilizando o programa SPSS 13.0. O número amostral (N) foi calculado considerando erro de 5% e nível de confiança de 95%, segundo a fórmula $n = N \cdot Z^2 \cdot p \cdot (1-p) / Z^2 \cdot p \cdot (1-p) + e^2 \cdot N - 1$ (n: amostra calculada, N: população, Z: variável normal, p: real probabilidade do evento, e: erro amostral). A incidência de parto cesarianas na amostragem, em média e desvio padrão, foi comparada com as taxas brasileiras, segundo o DATASUS.

Resultados

Este estudo incluiu informações sobre o parto e nascimento de 94 crianças com leucemia, após assinatura do TCLE pelos responsáveis legais.

Desses incluídos, 60% são do sexo feminino e 40%, masculino. Com relação a via de parto, 41,9% (IC 31,9-51,9) nasceram por cesarianas, sendo as principais indicações principais indicações para cesárias foram distócia fisiológica, doenças maternas ou sofrimento

fetal. Vale destacar também que 67,1% dos partos foi realizado no Sistema Único de Saúde (SUS), a média de idade materna foi de 25,8 anos (IC 24,3-27,1) e a média de filhos por mulher, 2,0 (IC 1,8-2,3). Quanto aos dados sócio-educacionais, a maior parte das mães entrevistadas completaram o ensino médio (EM), 34%, enquanto 28% têm Ensino fundamental (EF) I completo, 18% EF II completo, 10% Ensino superior (ES) completo e 10% não completaram o EF I.

Tabela 1

Características iniciais da população em análise*Características da amostra*

| | |
|-----------------------------|--------------------------|
| Sexo Feminino/Masculino | 60% / 40% |
| Idade materna | 25,8 anos (IC 24,3-27,1) |
| Número de filhos por mulher | 2,0 filhos (IC 1,8-2,3) |
| Partos realizados no SUS | 67,1% |
| Partos cesarianas | 41,9% (IC 31,9-51,9) |
| Escolaridade* | |
| ES completo | 10% |
| EM completo | 34% |
| EFI completo | 28% |
| EF II completo | 18% |
| EFI incompleto | 10% |

*ES = ensino superior; EF = ensino fundamental, IC = intervalo de confiança.

Segundo os dados mais recentes do DATASUS, a taxa brasileira de cesarianas foi de 55,5% em 2016. Dessa forma, a incidência de partos cesários na população estudada nesse trabalho é inferior à taxa brasileira (Figura 1). Além disso, a taxa brasileira não está inclusa no intervalo de confiança calculado para nossa amostra de estudo, com crianças que desenvolveram

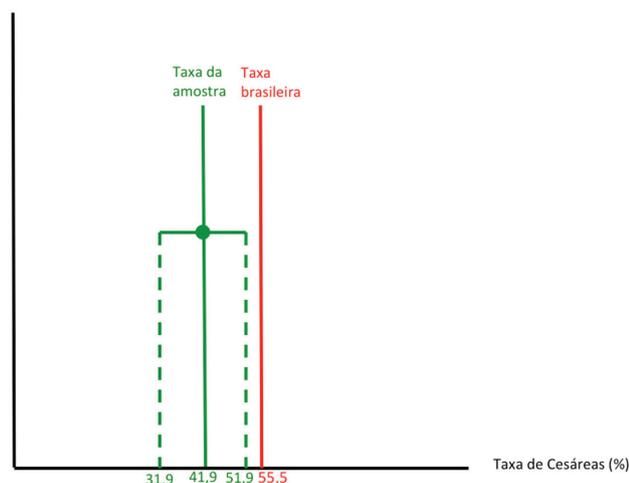


Figura 1: Taxas de cesárea da população brasileira (vermelho) em comparação à amostra de crianças com leucemia (verde)

leucemia. Ou seja, há uma diferença estatisticamente significativa entre ambas as taxas, sendo a incidência de cesarianas na população de crianças com leucemias menor que na população brasileira. Não foi possível avaliar outros dados epidemiológicos nacionais como escolaridade, idade materna ou indicações para cesariana, por não serem especificados pelo Ministério da Saúde.

Discussão

A população estudada neste trabalho, crianças com diagnóstico de leucemia, não apresenta taxa de nascimentos por cesarianas superior à taxa nacional. Nossa hipótese de que a taxa de cesarianas seria maior em uma população com diagnóstico de leucemia não foi confirmada. Dessa forma, não foi possível confirmar a associação entre parto cesarianas com maior incidência de leucemia infantil nas crianças acompanhadas no ambulatório.

Em contrapartida, a literatura tem demonstrado um aumento no risco de leucemia em crianças nascidas de parto cesáreo⁽⁴⁾. O trabalho mais recente do "Children's Oncology Group", confirmando os resultados de uma análise semelhante do CLIC⁽⁴⁾, demonstrou que o parto cesáreo pode representar aumento de risco para LLA em crianças que desenvolveram a doença antes do segundo ano de vida⁽⁴⁾. Tal resultado foi verificado também para cesáreas realizadas em caráter de emergência e antes do início do trabalho de parto. Porém, a associação não foi confirmada para outros tipos de leucemia, como AML⁽¹⁴⁾. Nesse contexto, também tem sido demonstrado que outras características epidemiológicas estão relacionadas a maior risco para leucemia infantil, como idade materna elevada, superior a 35 anos⁽¹⁵⁾.

Comparando estatísticas internacionais, a América Latina e Caribe apresentam as maiores incidências de cesarianas, 40,5% em média, sendo a da Norte Americana de 32,3%⁽¹⁶⁾. Equiparando esses dados a proporção de novos casos diagnosticados de leucemias, a América Latina e Caribe apresentaram 20,8 mil casos novos em 2010, enquanto a América do Norte apenas 10,8⁽¹⁷⁾. Dados como esse devem ser analisados com cautela, visto que a etiologia das leucemias é multifatorial e diversas são as diferenças epidemiológicas e de registro de informações populacionais em cada região. Entretanto, mais uma vez, fica clara a necessidade de estudarmos os fatores responsáveis por tal diferença.

O Brasil é um dos países com maiores taxas de cesarianas, o que tem incentivado campanhas e ações do Sistema Único de Saúde (SUS) para promoção do parto vaginal. Porém, em nossa análise, a taxa de partos cesários em crianças diagnosticadas com leucemia foi inferior à média nacional de cesarianas.

Algumas são as razões pelas quais essa diferença pode ser explicada. Dentre elas, nosso hospital é uma organização que atende o SUS, setor que tradicionalmente prefere a realização de partos normais em detrimento a cesariana. Em nossa amostragem, 67,1% das crianças tiveram partos realizados no SUS, fator que pode contribuir a menor taxa de cesarianas. Além disso, as mães da nossa amostragem são, em grande parte, jovens (idade média 25,8 anos) e sem doenças gestacionais que possivelmente orientassem a via de parto ou com maior propensão a instabilidades cromossômicas⁽¹⁵⁾. Também não foi possível realizar a categorização do tipo de leucemia (LLA ou LMA), e da idade de diagnóstico, fatores que de importância ao resultado, visto que a relação de partos cesáreas e leucemia é mais evidente em crianças menores de dois anos e com diagnóstico de LLA⁽¹⁴⁾.

Portanto, nossos dados não confirmam a associação entre parto cesárea e maior risco a leucemia infantil, ao contrário do que já fora proposto em trabalhos anteriores. Novos trabalhos ainda são necessários para melhor entendimento da associação entre via de parto e diagnóstico de malignidades, especialmente incluindo populações com alta taxa de cesarianas.

Referências

- Hyde MJ, Mostyn A, Modi N, Kemp PR. The health implications of birth by Caesarean section. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2012; 87(1):229-43.
- Cardwell CR, Stene LC, Joner G, Cinek O, Svensson J, Goldacre MJ, et al. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia.* 2008; 51(5):726-35.
- Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy.* 2008; 38(4):629-33.
- Marcotte EL, Thomopoulos TP, Infante-Rivard C, Clavel J, Petridou ET, Schüz J, et al. Caesarean delivery and risk of childhood leukaemia: a pooled analysis from the Childhood Leukemia International Consortium (CLIC). *Lancet Haematol.* 2016; (4):e176-85.
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, et al, editors). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014. Updated April 2, 2018. [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2018. [cited 2018 Sept 17]. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/
- Greaves M. In utero origins of childhood leukaemia. *Early Hum Dev.* 2005; 81(1):123-9.
- Biasucci G, Rubini M, Riboni S, Morelli L, Bessi E, Retetangos C. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early Hum Dev.* 2010; 86 (Suppl 1):13-5.
- Orrhage K, Nord CE. Factors controlling the bacterial colonization of the intestine in breastfed infants. *Acta Paediatr Suppl.* 1999; 88(430):47-57.
- Padbury JF, Roberman B, Oddie TH, Hobel CJ, Fisher DA. Fetal catecholamine release in response to labor and delivery. *Obstet Gynecol.* 1982; 60(5):607-11.
- Schmiegelow K, Vestergaard T, Nielsen SM, Hjalgrim H. Etiology of common childhood acute lymphoblastic leukemia: the adrenal hypothesis. *Leukemia.* 2008; 22(12):2137-41.
- Schlinzig T, Johansson S, Gunnar A, Ekström TJ, Norman M. Epigenetic modulation at birth - altered DNA-methylation in white blood cells after Caesarean section. *Acta Paediatr.* 2009; 98(7):1096-9.
- Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS - Departamento de Informática o SUS. SINASC-Sistema de Informações de Nascidos Vivos. [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2019. [citado 2018 Set 15]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205>
- World Health Organization. WHO statement on caesarean section rates. [Internet]. Geneva: WHO; 2015. [cited 2018 Aug 19]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/161442/WHO_RHR_15.02_eng.pdf?sequence=1
- Marcotte EL, Richardson MR, Roesler MA, Spector LG. Caesarean Delivery and Risk of Infant Leukemia: A Report from the Children's Oncology Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018; 27(4):473-8.
- Petridou ET, Georgakis MK, Erdmann F, Ma X, Heck JE, Auvinen A, et al. Advanced parental age as risk factor for childhood acute lymphoblastic leukemia: results from studies of the Childhood Leukemia International Consortium. *Eur J Epidemiol.* 2018; 33(10):965-76.
- Betrán AP, Ye J, Moller AB, Zhang J, Gülmezoglu AM, Torloni MR. The increasing trend in caesarean section rates: global, regional and national estimates: 1990-2014. *PLoS One.* 2016; 11(2):e0148343.
- American Childhood Cancer Organization. International Statistics (Summary of IARC report). [Internet]. Bethesda (MD): ACCO; 2018. [cited 2018 Sept 25].

Trabalho recebido: 05/05/2019

Trabalho aprovado: 27/06/2019

Trabalho publicado: 27/06/2019