



Idade Paterna Avançada e Craniossinostose: Revisão Sistemática e Meta-análise

Autores

Paulo Victor Zattar Ribeiro (HCFMRP-USP), Giovanna Giovacchini dos Santos (Faculdade de Medicina do ABC), Anna Luiza Braga Albuquerque (Universidade Federal de Minas Gerais), Cainã Gonçalves Rodrigues (Universidade Federal do Ceará), Sara Hadj Sadok (Hospital Joan XIII), Gabriela Rossetto Oliveira (Tarragona), Henrique Cunha Vieira (Hospital Vall d'Hebrón), Caio Bosquê Hidalgo Ribeiro (Faculdade de Medicina Estácio Idomed), Ana Carolina Japur de Sá Rosa-e-Silva (Clínica Gavva)

Registro PROSPERO: CRD42024624070

Base de dados: PubMed, Cochrane, Embase

Introdução

A craniossinostose (CS) é um distúrbio congênito caracterizado pela fusão prematura de uma ou mais suturas cranianas, afetando aproximadamente 1 em cada 2.500 nascidos vivos. Esta condição apresenta etiologia multifatorial complexa, envolvendo fatores genéticos e ambientais que influenciam o desenvolvimento craniofacial durante a embriogênese.

Enquanto fatores maternos, especialmente idade ≥ 35 anos, são bem estabelecidos na literatura como fatores de risco para malformações congênitas, o papel da idade paterna avançada na craniossinostose permanece controverso, com estudos apresentando resultados conflitantes e metodologias heterogêneas.

Objetivo Primário

Avaliar sistematicamente a literatura científica e realizar uma meta-análise sobre a associação entre idade paterna avançada e risco de craniossinostose na prole

Metodologia

01

Estratégia de Busca

Revisão sistemática abrangente em bases de dados PubMed, Cochrane Library e Embase (dezembro 2024), utilizando termos MeSH e palavras-chave relacionadas à craniossinostose e idade paterna

02

Critérios de Seleção

Inclusão de estudos não randomizados investigando associação entre idade paterna e craniossinostose, com exclusão de relatos de caso e estudos sem grupo controle adequado

03

Análise Estatística

Análises conduzidas no software R 4.3.2 utilizando os pacotes *meta* e *metafor*, com cálculo de odds ratios e intervalos de confiança de 95%

Resultados e Discussão

Foram incluídos três estudos de alta qualidade metodológica, totalizando **1.607.744 indivíduos**, dos quais **1.217 casos** apresentaram craniossinostose. A análise revelou uma associação entre idade paterna avançada e risco de craniossinostose com OR 1,75 (IC 95%: 0,94–3,30; P = 0,01).

1.6M

Total de Indivíduos

Amostra robusta para análise estatística

1,217

Casos de CS

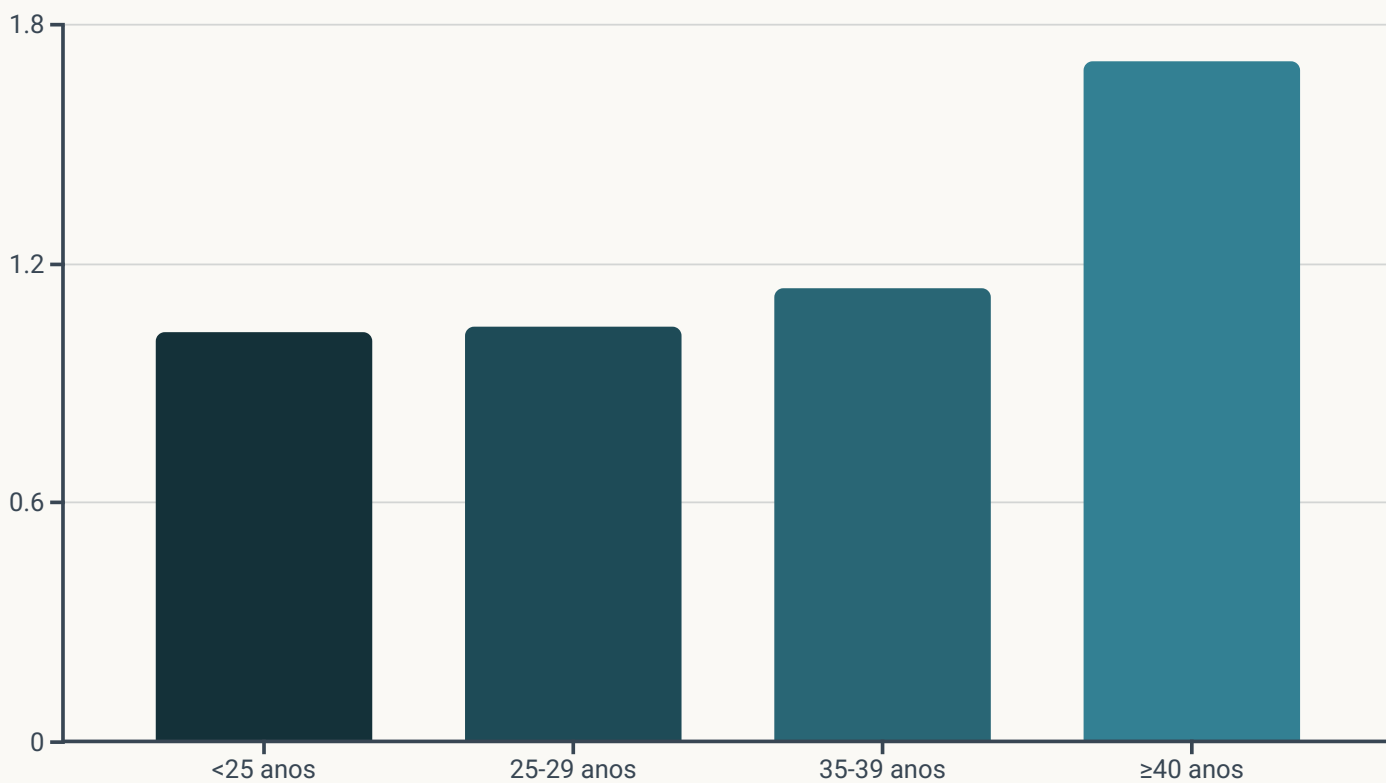
Identificados nos estudos incluídos

1.75

Odds Ratio

Risco associado à idade paterna avançada

Análises por Faixa Etária Paterna



A análise estratificada por idade demonstrou tendência crescente de risco em pais com idade ≥ 40 anos (OR 1,71; IC 95%: 0,68–4,31), embora sem significância estatística. Esta tendência sugere possível mecanismo biológico relacionado ao acúmulo de mutações *de novo* e alterações epigenéticas na espermatogênese com o envelhecimento masculino.

"O acúmulo de mutações de novo e alterações epigenéticas na espermatogênese pode explicar biologicamente a tendência observada de maior risco em pais com idade avançada, especialmente acima dos 40 anos."

Conclusões e Implicações Clínicas

Achado Principal

Não foi confirmada associação estatisticamente significativa entre idade paterna avançada e craniossinostose na prole, embora tenha sido observada tendência de risco em pais >40 anos

Limitações do Estudo

Número limitado de estudos elegíveis, heterogeneidade metodológica e ausência de caracterização fenotípica detalhada dos casos de craniossinostose

Perspectivas Futuras

Necessários estudos prospectivos maiores, com caracterização fenotípica e molecular detalhada, para elucidar definitivamente esta associação e seus mecanismos biológicos subjacentes

Os achados desta meta-análise contribuem para o conhecimento científico sobre fatores de risco paternos em malformações congênitas, fornecendo base evidencial para futuras investigações e orientação clínica em aconselhamento genético familiar.