

DALVA MARQUES

**ESTUDO GENÉTICO-CLÍNICO DE PACIENTES COM
FISSURAS LABIOPALATAIS DO NÚCLEO DE PESQUISA E
REABILITAÇÃO DE LESÕES LÁBIO-PALATAIS, DE
JOINVILLE - SC**

Dissertação de mestrado apresentado ao
Curso de Pós – Graduação, da UFPR, para
obtenção do Grau de Mestre em Ciências
Biológicas, com área de concentração em
Genética.

Orientador: Dr. Rui Fernando Pilotto.

Co-orientador: MSc Maria da Graça Bicalho
de Lacerda.

Curitiba, 2000

Aos meus pais, melhores mestres que uma pessoa pode ter. Foram eles que com muito amor, dedicação e sabedoria ensinaram a mim e as minhas irmãs a viver uma vida digna, com amor e respeito, por nós mesmas e por aqueles que nos rodeiam. Devo a meus pais tudo que sou , que consegui e conseguirei. Muito obrigada.

AGRADECIMENTOS

À DEUS por ter me iluminado e guiado em todos os momentos para que tudo desse sempre certo.

Aos meus pais e irmãs, por terem me acompanhado lado a lado em todas as batalhas. Pela extrema dedicação e colaboração que dispuseram em meu favor e, principalmente, por acreditarem em minha vitória.

Aos meus sobrinhos, afilhado e cunhados, por me incentivarem com seu valioso apoio em todos os momentos e, por entenderem os vários instantes de ausência.

Ao Dr. Rui Fernando Pilotto, pela orientação recebida.

À Dra Elza Araújo Torres por dedicar uma parte do seu tempo, seus ensinamentos e sinceridade. Pelas sábias e atenciosas sugestões, que ultrapassaram minha expectativa e, sem as quais o trabalho não seria concretizado, o meu mais profundo reconhecimento.

À MSc. Maria da Graça Bicalho Lacerda pelo apoio, incentivo e dedicação. Por ter me ensinado a levantar a cabeça e seguir em frente mesmo diante das dificuldades, mantendo-se sempre ao meu lado. Dedico esta conquista, com toda gratidão.

Aos pais e pacientes, do Centrinho, sem os quais este trabalho não seria possível.

Aos amigos dos Laboratórios de Imunogenética da UFPR e da USP/Bauru que com muito profissionalismo e amor realizaram as tipagens HLA.

Aos amigos e companheiros do Centrinho de Joinville, pela ajuda, incentivo e compreensão, minha gratidão pessoal e profissional.

À Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE) que possibilitou o meu afastamento para cursar as disciplinas do curso.

A todas as pessoas que direta ou indiretamente ajudaram na execução deste trabalho.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	3
1.1	Definição e Classificação	5
1.2	Revisão Bibliográfica	
1.2.1	Aspectos históricos	10
1.2.2	Aspectos embriológicos do desenvolvimento	11
1.2.2.1	Desenvolvimento da face	13
1.2.3	Aspectos etiológicos	16
1.2.3.1	Fatores ambientais	18
1.2.3.2	Fatores genéticos	20
1.2.3.2.1	Complexo Principal de Histocompatibilidade	24
1.2.4	Aspectos epidemiológicos	29
1.2.4.1	Características epidemiológicas	33
2	OBJETIVOS	35
3	MATERIAIS E MÉTODOS	
3.1	Procedimento de encaminhamento do fissurado labiopalatal	36
3.2	Amostra geral	37
3.3	Amostra portadora de FL(P)	37
3.4	Análise dos dados obtidos após anamnese	38
3.5	Amostra para estudo de co-segregação entre genes predisponentes à FL(P) e HLA	38
4	RESULTADOS	
4.1	Amostra Geral	45
4.2	Amostra portadora de FL(P)	48
4.3	Amostra para estudo de co-segregação entre genes predisponentes à FL(P) e HLA	57
		54
5	DISCUSSÃO	
5.1	Considerações gerais	64
5.2	Amostra geral	64
5.3	Amostra portadora de FL(P)	66
5.4	Amostra para estudo de co-segregação entre genes predisponentes à FL(P) e HLA	71
6	CONCLUSÃO	73
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75
	ANEXOS	89

LISTA DE TABELAS

1. Distribuição esperada de irmãos com nenhum, um ou dois haplótipos HLA idênticos por descendência (IBD), sob os modelos de herança recessiva e dominante, considerando-se diferentes frequências do gene de suscetibilidade recessivo (q) e dominante (p). 44
2. Distribuição dos pacientes (N = 1017) de acordo com o tipo de fissura encontrada em relação ao sexo. 45
3. Razão sexual dos pacientes (N = 1017) de acordo com os vários tipos de fissuras encontradas na amostra geral. 46
4. Distribuição dos pacientes (N= 502) de acordo com o lado afetado (bilateral, direito, esquerdo, não identificado), pela fissura TRANS em relação ao sexo. 46
5. Razão sexual (M/F) dos pacientes (N= 502) de acordo com o lado afetado pela fissura TRANS. 47
6. Distribuição dos pacientes (N= 228) de acordo com o lado afetado (bilateral, direito, esquerdo, não identificado), pela fissura PRÉ em relação ao sexo. 47
7. Razão sexual dos pacientes (N= 502) de acordo com o lado afetado pela fissura PRÉ. 48
8. Distribuição dos pacientes (N= 170) com fissuras TRANS ou PRÉ, pertencentes a amostra portadora somente por FL(P), em relação ao sexo. 49
9. Razão sexual entre os pacientes (N= 170) com fissura TRANS ou PRÉ, pertencentes a amostra entrevistada. 49
10. Distribuição dos pacientes (N= 170) portadores de fissura TRANS ou PRÉ, pertencentes a amostra com FL(P), em relação ao sexo. 50
11. Distribuição dos pacientes (N= 170) portadores de fissura TRANS ou PRÉ amostrados, em relação ao lado afetado da fissura e o sexo. 50
12. Razão sexual entre os tipos de fissuras TRANS pertencentes a amostra entrevista. 51
13. Razão sexual entre tipos de fissuras PRÉ pertencentes a amostra entrevistada. 51

14. Distribuição de pacientes (N = 16) com tipos de fissuras diferentes da PRÉ e TRANS, que comprometem de maneira diferente cada lado do lábio, pertencentes a amostra entrevistada.	52
15. Frequência de parentes afetados e não afetados (N= 108), em primeiro grau (pais, irmãos, tios-consagüíneos de primeiro grau e primo-irmão), em relação ao sexo do probando.	52
16. Frequência de parentes afetados e não afetados (N= 108), em primeiro grau (pais, irmãos, tios-consanguíneos, e primo-irmão), de acordo com o lado afetado das fissuras PRÉ e TRANS do probando, da amostra entrevistada.	53
17. Resultado das tipagens HLA, de portadores de FL(P)(N= 16), de um total de oito famílias tratadas pelo Centrinho de Joinville - SC	55
18. Resultado das tipagens HLA, de 46 portadores de FL(P), de um total de 23 famílias tipadas pelo Centrinho de Bauru - SP	56
19. Distribuição dos haplótipos HLA em irmãos portadores de FL(P). O número 1 indica somente um haplótipo repetido, entre irmãos, o número 2, dois haplótipos repetidos e o zero, indica nenhum haplótipo repetido.	58
20. Resumo do número de IBD analisadas, dos 31 pares de irmãos tipados, em cada laboratório (UFPR/USP).	59
21. Total de haplótipos repetidos observados, nas 31 famílias e, número esperado, considerando as Leis Mendelianas.	59
22. Distribuição das 31 famílias com dois irmãos afetados, com nenhuma, uma ou duas identidades (HLA) por descendência (IBD), para o modelo de herança recessiva.	60
23. Distribuição das 31 famílias com dois irmãos afetados, com nenhuma, uma ou duas identidades por descendência (IBD), para o modelo de herança dominante.	61
24. Resultado do χ^2 considerando as diferentes frequências gênicas, para herança recessiva (q) e dominante (p).	62

INTRODUÇÃO

A face humana é a primeira imagem que se busca no recém-nascido quando se quer reconhecer traços familiares. Por essa razão fornece um sentimento de alegria e tranquilidade para os pais e parentes. Um defeito na estrutura facial causa um impacto muito grande provocando, muitas vezes, uma desestruturação na família, além de alterar todos os planos idealizados até o momento do nascimento.

Observa-se que mais e mais pesquisadores e clínicos vêm se preocupando com os defeitos congênitos crânio-faciais e, entre esses casos, os que atualmente têm recebido grande atenção são as fissuras do lábio com ou sem comprometimento do palato – FL(P). Tal preocupação existe desde o século passado, porém foi somente a partir de 1960 que a reabilitação integral do indivíduo fissurado tornou-se uma das prioridades médico-sociais dentro dos programas de saúde comunitária nos países desenvolvidos. (CAPELOZZA, 1987).

A cidade de Joinville, situada na região nordeste de Santa Catarina, conta atualmente com aproximadamente 450.000 habitantes (AMUNESC)¹. O município possui o único Núcleo de Pesquisa e Reabilitação de Lesões Lábio-Palatais do Estado (NPRLLP), mais conhecido como Centrinho, porém não há qualquer dado sobre a incidência desta malformação na região. O Núcleo foi inaugurado em 27 de março de 1990 como uma extensão do Hospital de Reabilitação de Anomalias Crânio - faciais de Bauru-

¹ AMUNESC – Associação dos Municípios do Nordeste do Estado de Santa Catarina.

SP, considerado o melhor do país para esse tipo de tratamento. O NPRLLP de Joinville possui serviços permanentes de Assistência Social, Cirurgia Plástica, Fisioterapia, Fonoaudiologia, Genética, Pediatria, Psicologia, Odontologia, Otorrinolaringologia, Ortodontia e serviço de Prótese. Estes setores atendem pacientes vindos das mais diferentes cidades do Estado de Santa Catarina, em especial da microregião de Joinville, composta pelos municípios de Araquari, Barra Velha, Corupá, Garuva, São Francisco do Sul, além de Joinville. Dessa forma uma equipe multidisciplinar participa na reabilitação física, estética, funcional e psíquica de pacientes com FL(P). O grande número de trabalhos científicos e pesquisas acerca da epidemiologia e etiologia das fissuras busca estabelecer e realçar a importância clínica e social das malformações congênitas e suas possíveis causas etiológicas, procurando evitá-las e, assim reduzir sua incidência, prestando desta forma um relevante benefício à comunidade. (CAPELOZZA FILHO, 1987).

1.1 - Definição e Classificação

Conforme MONTAGNOLI (1992) "as fissuras são malformações caracterizadas por aberturas de extensão e localização variáveis no lábio e/ou palato".

A FL(P) é tema de vários trabalhos e vários sistemas de classificação já foram propostos ao longo dos anos. Entre eles temos o de Davis-Ritchie que, em 1922, usando o rebordo alveolar como referencial, separou as fissuras da seguinte maneira:

Grupo I - Fissuras pré-alveolares - envolvendo somente o lábio.

- unilaterais, medianas e bilaterais.

Grupo II - Fissuras pós-alveolares - envolvendo somente o palato.

- estando as fissuras submucosas registradas neste grupo.

Grupo III - Fissuras alveolares completas - envolvendo lábio, rebordo alveolar, palatos duro e mole.

- unilaterais e bilaterais.

Em 1942, Fogh-Andersen utilizou o forame incisivo como ponto de referência e classificou as fissuras da seguinte maneira:

Grupo I - Fissura de lábio

- unilaterais ou bilaterais

Grupo II - Fissura de lábio e palato

- unilaterais ou bilaterais.

Grupo III - Fissuras isoladas de palato.**Grupo IV - Fissuras raras, atípicas da face.**

SPINA *et al* (1972) conservou a mesma estrutura da classificação de Fogh-Andersen incluindo os termos pré, pós e transforame.

A classificação de Spina ficou dividida da seguinte maneira:

Grupo I- Fissuras pré-forame incisivo (FL) ⇒ atingem apenas a região anterior ao forame.

a) unilateral

- direita → completa ou incompleta
- esquerda → completa ou incompleta.

b) bilateral

- completa ou incompleta.

c) mediana

- completa ou incompleta.

OBS:- a fissura pré-forame incisivo completa envolve o lábio e a pré-maxila. A fissura incompleta só envolve o lábio.

Grupo II - Fissuras transforame incisivo (FLP) ⇒ rompem a maxila em toda a sua extensão desde o lábio, podendo chegar até a úvula.

a) unilateral

- direita ou esquerda

b) bilateral

OBS:- a extensão da fissura pré-forame incisivo bilateral e a transforame bilateral podem comprometer de maneira desigual cada lado.

Grupo III - Fissura pós-forame incisivo (FP) ⇒ atinge somente o palato.

- completa ou incompleta

OBS: o termo completa envolve o palato duro e mole, enquanto a fissura pós-forame incompleta relaciona-se somente ao palato mole.

Grupo IV - Fissuras raras da face (FR).

Fazem parte deste grupo as fissuras que envolvem estruturas faciais outras além do lábio e/ou palato. O próprio nome sugere a raridade de seu aparecimento, podendo manifestar-se como: (a) fissura naso-ocular; (b) fissura oblíqua (buco-ocular); (c) fissura horizontal (macrostomia); (d) fissura transversa (buco-auricular); e (e) fissuras da mandíbula, lábio inferior e nariz. (CAPELOZZA e SILVA , 1994).

SILVA *et al* (1992) propuseram uma alteração na classificação de Spina visto que as fissuras medianas podem também envolver o palato, sugerindo o acréscimo de um subgrupo de fissura mediana no grupo II.

A classificação utilizada no Centrinho de Joinville é a de Silva *et al* (1992). Esta classificação será usada neste trabalho com a adição de outro tipo de fissura, que não está citada nas classificações até o momento estudadas, que é a fissura pré e pós-forame que não compromete a maxila **(FPP)**.

O quadro I compara a classificação de Spina *et al* (1972) com a classificação proposta por Silva *et al* (1992) utilizada no NPRLLP:

Quadro I: Comparação entre as classificações de Spina *et al* (1972) e de Silva, *et al* (1992).

	Classificação Spina	Classificação de Silva
Grupo I- Fissuras pré-forame incisivo (FL)	a) unilateral <ul style="list-style-type: none"> • direita → completa ou incompleta • esquerda → completa ou incompleta. b) bilateral <ul style="list-style-type: none"> • completa ou incompleta. c) mediana <ul style="list-style-type: none"> • completa ou incompleta. 	a) unilateral <ul style="list-style-type: none"> • direita → completa ou incompleta • esquerda → completa ou incompleta. b) bilateral <ul style="list-style-type: none"> • completa ou incompleta. c) mediana <ul style="list-style-type: none"> • completa ou incompleta.
Grupo II- Fissuras transforame incisivo (FLP)	a) unilateral <ul style="list-style-type: none"> • direita ou esquerda b) bilateral	a) unilateral <ul style="list-style-type: none"> • direita ou esquerda b) bilateral c) mediana
Grupo III – Fissura pós-forame incisivo (FP)	<ul style="list-style-type: none"> • completa ou incompleta 	<ul style="list-style-type: none"> • completa ou incompleta
Grupo IV – Fissuras raras da face (FR)	<ul style="list-style-type: none"> • fissura rara da face 	<ul style="list-style-type: none"> • fissura rara da face

1.2 - Revisão Bibliográfica

1.2.1 - Aspectos Históricos

O registro da FL(P) data de épocas bem remotas. Esta história é contada por estatuetas ou artefatos que, vencendo a degradação pelo tempo, relatam sua existência em populações antigas. O modo como um indivíduo fissurado era recebido dentro de uma população dependia muito do tipo da crença do povo; ele poderia ser adorado como um deus, ou simplesmente repudiado, como alguém do mal. Em tempos antigos muitas deformidades congênitas, incluindo o lábio e palato fendido, foram consideradas uma evidência de um espírito mau, na criança malformada. Estas crianças eram geralmente removidas da tribo ou unidade cultural que as deixavam morrer a ermo (McCARTHY, 1990). Sabe-se que atualmente populações menos esclarecidas ainda se manifestam de maneira peculiar frente a um indivíduo malformado.

A primeira evidência conhecida de fissura é de uma múmia egípcia que data de 2400 a 1300 a.C. Uma estatueta de cerâmica com 2000 anos de um rei com fissura foi relatada na Colômbia e uma máscara africana apresentando FL(P) já foram descritas. O primeiro tratamento de fissura de lábio foi aparentemente realizado pelos médicos Chineses, em 390 d.C. (GORLIN, 1990).

Conforme SKOOG (1974) foi encontrado no Quarteirão dos Ceramistas, Corinto antigo (Grécia antiga), um artefato que representava a cabeça de um morador rústico, esculpida minuciosamente com estigmas

característicos de um lábio fendido unilateralmente com deformidade nasal associada. A peça data do século IV a.C. O significado desta e de outras esculturas encontradas nem sempre é claro. Parece terem sido feitas mais para admiração do que com a finalidade de comercialização.

1.2.2 - Aspectos Embriológicos do Desenvolvimento

As FL(P) são malformações crânio-faciais que têm merecido grande atenção por parte dos pesquisadores e clínicos. Estas malformações são congênitas e ocorrem no período embrionário, acarretando uma série de seqüelas que acompanham o portador ao longo de sua vida.

No primeiro trimestre de desenvolvimento, mais especificamente entre a 4ª e 8ª semana, deve ocorrer a fusão do botão nasal com o processo maxilar. Neste período, o embrião está mais vulnerável à ação de fatores que podem conduzir à falha na fusão, o que acarretaria um prejuízo físico, às vezes letal, para a criança em formação.

Do momento da fecundação até a sua formação completa, o feto passa por algumas fases, que em resumo são:

até a 4ª semana

- fecundação
- divisão celular
- comprimento aproximado de 2 mm.

entre a 4ª e 8ª semanas

- desenvolvimento do embrião: formação do Sistema Nervoso Central, coluna vertebral, pulmões, aparelho digestivo, fígado, rins, separação das cavidades torácicas e abdominais.
- formação da cabeça, pescoço e membros.
- início da definição das narinas, lábio, língua e mandíbula.
- peso ao redor de 10g e comprimento de 2,5cm.

entre a 8ª e 20ª semanas

- órgãos vitais formados e aparência humana definida: feições, nariz, ouvidos, genitais e dedos, inclusive impressões digitais.
- embrião passa a ser conhecido como feto.
- peso aproximado de 250g e comprimento de 25cm.

entre a 20ª e 32ª semanas

- rosto inteiramente formado.
- peso próximo de 1700g e comprimento de 40cm.

entre a 32ª e 40ª semanas

- maturação final dos órgãos.
- peso em torno de 3000g e comprimento de 50cm.

1.2.2.1 - Desenvolvimento da face

A diferenciação da face humana ocorre entre a 4ª e 8ª semana após a fecundação. Isto ocorre devido aos fenômenos de proliferação celular, interação, diferenciação e migração, os quais culminam com a formação dos processos faciais e a definição morfológica da face.

Durante a vida embrionária a região da face é composta por brotos ou projeções, separados entre si por fissuras. Se a soldadura normal dos brotos sofrer uma parada, persistem as fissuras, originando uma malformação que poderá deixar seqüelas no portador. O grau de complexidade nestas fissuras varia de acordo com a época em que venham ocorrer interferências no desenvolvimento embrionário normal da face e também de acordo com a duração destas interferências durante o desenvolvimento normal (ROCHA e TELLES, 1990).

Após a fertilização do óvulo, uma série de divisões celulares dá origem a uma massa celular conhecida como mórula nos mamíferos (BHASKAR, 1978).

Migrações criam associações entre células que, por sua vez, permitem possibilidades únicas para os desenvolvimentos subsequentes, através de interações entre as populações celulares.

O desenvolvimento da região orofacial é um processo complexo e extraordinário envolvendo interações múltiplas e ritmo entre várias estruturas primordiais diferentes (LYNCH e KIMBERLING, 1981).

Em torno da terceira semana o embrião já possuindo o formato ovalado, começa a se voltar para a extremidade, na formação do cérebro. O padrão de desenvolvimento é da cabeça para a cauda.

Na quarta semana, o embrião estará cerca de meio centímetro maior. Dar-se-á o início do desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC), com o tubo neural dobrando-se para formar a coluna vertebral; seis arcos faríngeos juntar-se-ão ao centro para formarem os lábios, o palato e mandíbula ou maxilar (BATSHAW, 1990).

Durante a 5ª e 6ª semanas, o crescimento mediano das proeminências maxilares do primeiro arco branquial ocorre, resultando eventualmente na fusão das proeminências maxilares e nasal medianas, formando o lábio superior (JONES, 1993).

A face se forma principalmente entre a 5ª e 8ª semanas. No fim do período embrionário (oito semanas), a face apresenta uma aparência inquestionavelmente humana. As proporções faciais se desenvolvem durante o período fetal.

Após o término da migração inicial das células, uma série de protuberâncias chamadas de "processos faciais", iniciam os próximos estágios do desenvolvimento da face. O crescimento e fusão dos processos faciais mais superiores produz os palatos primário e secundário.

As saliências nasais medianas fundem-se uma com a outra e com as saliências maxilares. Ao se fundirem, estas saliências formam o segmento intermaxilar da maxila. Este segmento dá origem (1) à porção mediana (sulco) do lábio superior, denominada *filtrum*; (2) à parte pré-

maxilar da maxila e gengiva associada e (3) ao palato primário (MOORE e PERSAUD, 1995).

A falha na fusão dos processos nasais medianos e proeminências maxilares resulta em uma típica fissura labial. A falha na formação do processo frontonasal resulta em uma fissura labial mediana e é geralmente associada a um defeito severo no desenvolvimento da cabeça (JONES, 1993).

Da 9ª semana até o nascimento desenvolve-se o período fetal. Desta forma, o indivíduo em formação será denominado feto, e não mais será chamado de embrião.

O desenvolvimento final da face deverá ocorrer lentamente. No início do período fetal, o nariz é achatado e a mandíbula subdesenvolvida, obtendo sua forma padrão quando o desenvolvimento facial se completar. A testa é formada a partir do processo frontonasal, as asas narinárias, dos processos nasais laterais; o septo nasal carnososo e filtro, do lábio superior dos processos nasais medianos; a região superior da bochecha e a maior parte do lábio superior, dos processos maxilares; e o lábio inferior, o queixo e as regiões inferiores da bochecha, dos processos mandibulares. Quando todas essas estruturas completam o seu desenvolvimento, a face apresenta-se íntegra na sua porção externa (BHASKAR, 1978).

Nesse período, os processos palatinos laterais aproximam-se e fundem-se na linha média formando a rafe palatina. Esses processos fundem-se também com o palato primário e o septo nasal; porém, a fusão com esta última estrutura se completará apenas na vigésima semana com a fusão da úvula e do palato mole. Enquanto ocorrem as primeiras fusões, os cornetos

superior, médio e inferior desenvolvem-se como projeções da parede lateral da cavidade nasal. Alguns seios paranasais desenvolvem-se no final da vida fetal e outros só se desenvolverão após o nascimento (MOORE e PERSAUD, 1995).

A fissura palatal é considerada etiologicamente distinta da fissura lábio - palatal. O fechamento do palato secundário parece envolver (1) a força de encaixe palatal, que resulta num movimento de projeção de uma posição vertical sobre cada lado da língua para uma posição horizontal; (2) a resistência da língua ao movimento de encaixe; (3) o movimento em declínio da língua abaixo dos encaixes palatais; (4) o nivelamento dos encaixes palatais horizontais com ampliação das extremidades principais em direção à linha média, o qual parece estar apoiado pela pressão da língua agora situada embaixo dos encaixes; e (5) encontro das junções na linha média com fusão e dissolução dos epitélios no ponto de contato (LINCH e KIMBERLING, 1981).

Uma falha na fusão das proeminências maxilares laterais resulta em uma típica fissura palatal. A língua, em situação normal, não participa do fechamento do palato, entretanto, em posição alterada pode bloquear o processo de formação palatal, resultando na Seqüência de Robin (JONES, 1993).

1.2.3 - Aspectos etiológicos.

O assunto etiologia das FL(P) é ainda muito controvertido face à carência de conhecimentos sobre o mesmo, inclusive no Brasil (CAPELOZZA *et al*, 1988).

Nos diferentes estudos já realizados buscando esclarecer a etiologia das FL(P), várias hipóteses têm sido levantadas sem no entanto atingir resultados conclusivos, face à heterogeneidade das causas genético – ambientais subjacentes.

O trabalho de revisão, realizado por ARCE-GOMEZ (1971) sobre a genética das FL(P), cita a magnífica pesquisa realizada por FOGH-ANDERSEN, publicada em 1942, onde é demonstrada a existência de relação etiológica entre fissura pré e transforame incisivo e a independência etiológica deste grupo com a fissura pós-forame.

Vários são os trabalhos que discutem a etiologia das FL(P). Apesar da discordância existente entre eles, todos concordam com o seguinte:

- existe um fator genético para as fissuras pré, trans e pós-forame.
- as fissuras pré e transforame são etiologicamente distintas das fissuras pós-forame.

Conforme FRASER (1970) a evidência de um fator genético para FL(P) vem da observação de famílias nas quais percebe-se que, irmandades de pacientes com fissura de lábio e palato têm uma maior ocorrência na fissura lábio-palatal, mas não fissura palatal isolada e, as irmandades de pacientes com fissura palatal isolada têm aumento na frequência de fissura palatal, mas não FL(P).

LOFFREDO *et al* (1994) observaram que em relação à hereditariedade, os casos de FL(P) que apresentaram antecedentes

familiares com fissuras, referiram-se à história de FL(P) e nunca de fissura palatal.

1.2.3.1 - Fatores ambientais

Conforme LYNCH e KIMBERLING (1981) a incidência de quaisquer defeitos ao nascimento é aproximadamente 2,5% dos partos de crianças vivas. Durante os primeiros dois anos de vida, um adicional de 6 a 8% destes defeitos, encobertos previamente, serão identificados.

As fissuras de lábio, com ou sem comprometimento do palato, são malformações que recebem muita atenção por parte dos pesquisadores. Porém, apesar de vários estudos, ainda não se tem uma definição etiológica para o problema. Fatores genéticos são apontados como possíveis fatores etiológicos das FL(P), sendo os fatores ambientais a outra causa mais provável.

Os fatores ambientais relacionados com esta malformação podem ser físicos ou químicos. Estudos como os de LYNCH e KIMBERLING (1981), KÄLLEN (1997), MURRAY (1995), FRASER (1989) e JONES (1993) já comprovaram a interferência destes agentes no desenvolvimento do lábio e palato, em animais. No entanto, existem controvérsias sobre a extrapolação e interpretação destes dados em humanos, uma vez que, nem sempre uma ação teratogênica em animais vai implicar em ação teratogênica no homem.

A fissura lábio-palatal, entretanto, é um tipo de malformação que reconhecidamente apresenta, em alguns casos, ação de agentes ambientais como álcool, anticonvulsivantes, ácido retinóico, etc. O agente que tem sido

mais extensivamente estudado é o fumo materno (KÄLLÉN, 1997; LOFFREDO *et al*, 1994; BLANCO *et al*, 1992; CAPELOZZA *et al*, 1988).

A intromissão de fatores teratogênicos pode comprometer a formação ou a fusão dos processos nasais mediais entre si, induzindo a formação das fissuras medianas, bastante raras. Dependendo principalmente da época de atuação e também da intensidade da exposição ao teratogênio, a manifestação clínica do defeito pode diversificar desde um sulco no lábio superior (fissura cicatricial) até a ausência das estruturas centrais da face média e, nos extremos desta linha, a ciclopia. (SILVA e FERRARI, 1990).

Alguns trabalhos já estabeleceram uma correlação positiva entre intercorrências na gestação e fissura (LYNCH e KIMBERLING, 1981; FRASER, 1970; CAPELOZZA, 1988; KÄLLÉN, 1997).

Em resumo, deve-se ressaltar que os fatores ambientais quase nunca agem isoladamente, pois a sua ação teratogênica se processa geralmente sobre um substrato de susceptibilidade genética.

- Fumo materno

Na Suécia, KÄLLÉN (1997) investigou a possível associação entre o fumo, durante a gravidez e, fissura oral. Verificou associação positiva entre o uso de cigarro na gestação e, risco para FL(P) e FP.

WYSZYNSKI *et al* (1997b) pesquisaram a possível relação do fumo com defeitos ao nascimentos, entre 1966 a 1996. O resultado desta pesquisa mostrou um pequeno aumento no risco de crianças com FL(P) ou FP de mães que fumaram durante o primeiro trimestre de gestação.

CAPELOZZA *et al* (1988) reforça o estudo sobre o fumo em uma revisão feita sobre a etiologia das fissuras labiopalatinas. Neste trabalho foi publicado que 46,4% das mães de fissurados alegaram que fumaram 10 ou mais cigarros por dia durante a gestação.

- Anticonvulsivantes

Alguns estudos (MINO *et al*, 1994; HECHT *et al*, 1989) que relacionam as FL(P) com medicamentos geralmente tomados pelas mães epiléticas.

Um estudo feito por ABRISHAMCHIAN *et al* (1994) com mães de 238 crianças com FL(P), 107 crianças com FP e 3.029, não fissuradas, apontam para uma pequena associação positiva entre o uso de drogas para o tratamento de gestantes epiléticas e, a presença de fissura na criança.

1.2.3.2 - Fatores Genéticos

Estudos realizados com gêmeos sustentam a hipótese de que um componente genético forte seja de importância etiológica para FL(P). Conforme LYNCH e KIMBERLING (1981) no caso de FL(P), a concordância total esperada ao se combinarem 20 estudos em gêmeos e relatórios de casos foi de aproximadamente 35% para gêmeos monozigóticos (MZ) e 6,2% para gêmeos dizigóticos (DZ). CHRISTENSEN e FOGH-ANDERSEN (1993) estudando gêmeos dinamarqueses, encontraram uma taxa de concordância de FL(P) em gêmeos MZ igual a 40% e 5% para DZ. Estes achados

demonstram que os fatores genéticos têm um papel relevante na causa da FL(P).

Estudos têm demonstrado uma associação entre a forma da face em pais e a presença de uma fissura oral em sua prole. Não há, no entanto, mais estudos que comprovem esta associação. Conforme LYNCH e KIMBERLING (1981) as diferenças na freqüência de FL(P) entre raças podem possivelmente ser explicadas por diferenças básicas na largura facial entre as raças.

WARD *et al* (1994) estudaram uma família numerosa com 5 gerações de afetados e sugeriram que a forma da face pode ser usada para identificar possíveis portadores de um gene principal associado com um aumento no risco para fissura oral.

MARAZITA *et al* (1992) fizeram estudos com fissuras lábio-palatais na China e concluíram que a herança autossômica recessiva era o melhor modelo para a causa genética desta malformação. Esse resultado discorda do trabalho de HU *et al* (1982) onde os dados do trabalho, na China, sugerem uma herança multifatorial.

CHUNG *et al* (1986) compararam dados de uma população dinamarquesa com dados japoneses e chegaram à conclusão que os dados dinamarqueses podem ser melhor explicados por uma combinação da ação de um gene principal e herança multifatorial. Eles concluíram que apenas uma parcela da FL(P) seria determinada pela ação de um gene principal enquanto a restante, ou casos restantes, seriam o produto de fatores genéticos e ambientais difíceis de se distinguir, ou ainda o produto da ação de teratogênios. Já para a população japonesa, o mesmo grupo de

pesquisadores concluíram que o modelo que melhor se ajustou foi o de herança multifatorial.

RAY *et al* (1993) em estudo na Índia encontraram resultados que apontam para um modelo de herança principal autossômica dominante ou codominante, para a herança da FL(P).

BLANCO *et al* (1993) testaram a hipótese de herança autossômica recessiva, em população chilena. Os dados levantados apontaram para um modelo autossômico dominante com baixa penetrância, em vez do autossômico recessivo. Este resultado de herança autossômica dominante, com baixa penetrância é confirmado por PALOMINO *et al* (1997) em seu trabalho sobre análise de segregação, realizado no Chile.

FARRAL e HOLDER (1992) ao estudarem a população branca da Europa propuseram modelos monogênicos, com baixa penetrância, modelos multifatoriais com limiar e modelos mistos, para explicar a herança da FL(P).

A heterogeneidade racial de fissuras lábio-palatais é bem estabelecida. Com raras exceções, tem sido mostrado que a incidência dessas malformações é maior entre japoneses, do que entre caucasóides e, maior entre esses do que em negróides (ARCE-GOMEZ, 1971).

Um estudo realizado por WOOLF *et al* (1964) já relatava a hipótese de um componente genético para esta anomalia. Uma análise estatística realizada com 553 probandos demonstrou que FL e FLP têm um componente genético comum.

Em resumo, os dados sugerem que o modelo multifatorial é o melhor modo para entender a etiologia da fissura não-sindrômica. As

evidências apontam para hipótese de um gene principal. Esta informação, entretanto, ainda deverá ser testada dentro da prática clínica. Por enquanto, o risco empírico de recorrência continuará a ser usado para o aconselhamento genético até que os genes específicos, que estão envolvidos, sejam identificados e testados. Portanto, poderíamos visualizar qualquer caso de FL(P) como resultante da contribuição de muitos genes (poligenia), que possivelmente combinados com fatores ambientais, excede um limiar permitindo a ocorrência do fenótipo (LYNCH e KIMBERLING, 1981).

Finalmente, é bom lembrar que os poligenes determinam o aspecto final da maioria das estruturas orofaciais, bem como de outras partes do corpo (JONES, 1993).

Um número elevado de trabalhos continuam à procura da resposta sobre a herança de FL(P), alguns grupos de pesquisadores partiram para a pesquisa molecular, iniciando seus estudos com as seguintes questões:

- 1) qual a base da susceptibilidade para malformações craniofaciais?
- 2) qual o papel do genótipo materno versus o genótipo do embrião na determinação de susceptibilidade para fissura facial?
- 3) quais os grupos de genes que conferem susceptibilidade para malformação craniofacial?
- 4) que agentes ambientais servem de teratógenos na indução de malformação craniofacial no homem?
- 5) que intercorrências, durante a gestação, especialmente durante o primeiro trimestre ou “período embrionário”, possibilita, indiretamente, susceptibilidade para os defeitos ao nascimento?

Algumas respostas para estas perguntas já estão surgindo. Conforme SLAVKIN (1984) evidências científicas recentes sugerem uma associação entre o Complexo Principal de Histocompatibilidade (CPH) e um grande número de defeitos ao nascimento, incluindo FL(P).

1.2.3.2.1 - Complexo Principal de Histocompatibilidade (CPH)

O CPH humano foi descoberto em meados da década de 50, quando anticorpos leucoaglutinantes foram detectados pela primeira vez no soro de pacientes politransfundidos e em 20 a 30% de mulheres múltiparas (DAUSSET, 1958).

Um número expressivo de moléculas codificadas por genes do CPH fazem parte da superfamília das imunoglobulinas e parecem ter evoluído a partir do mesmo gene primordial. O CPH é composto por um agrupamento gênico localizado no braço curto do cromossomo 6. De acordo com as diferenças estruturais e funcionais, tais genes são categorizados em três classes. Duas das três classes, ou seja, I e II, correspondem aos genes que codificam os Antígenos Leucocitários Humanos (HLA).

O sistema HLA contém vários genes que são cruciais na iniciação, na regulação e na implementação da resposta imune. É o sistema mais polimórfico conhecido nas espécies de mamíferos, e codificar um conjunto de aloantígenos cuja importância foi reconhecida inicialmente no campo dos transplantes de tecidos de órgãos.

As moléculas HLA são glicoproteínas de superfície celular e membros da superfamília de genes das imunoglobulinas. Estas moléculas são

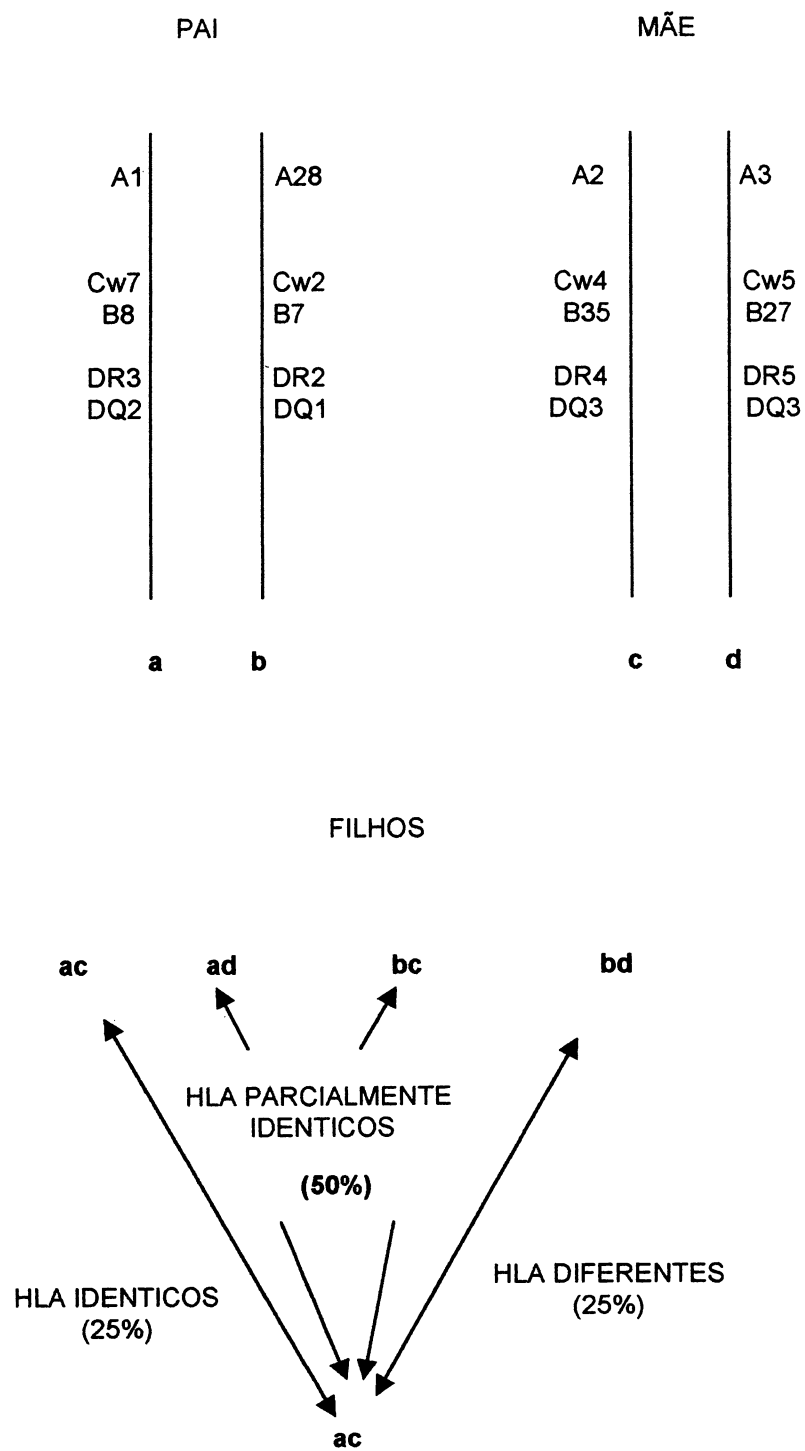
diferenciáveis com base nas suas estruturas, distribuição tecidual e função. As moléculas de classe I, também designadas como moléculas clássicas da histocompatibilidade, incluem as moléculas HLA-A, B e C. As moléculas de classe II incluem as moléculas HLA-DR, DQ e DP.

A combinação de alelos presentes nos loci HLA de um cromossomo é denominado haplótipo, como por exemplo o haplótipo A1B8DR3. Os genes HLA são codominantes, isto é, tanto os de origem paterna quanto materna se expressam na membrana celular. Conforme PERSOLI, 1989, a herança do sistema HLA pode ser esquematizada como mostrado na figura 1. Cada indivíduo possui dois haplótipos, um de origem paterna (a ou b) e outro de origem materna (c ou d). O conjunto de haplótipos paterno e materno constitui o genótipo HLA (TORRES, 1995).

Uma vez que o padrão de herança dos haplótipos HLA segue o padrão de herança mendeliana simples, a probabilidade de dois irmãos serem HLA-idênticos, isto é, possuírem dois haplótipos em comum é de 25%; de serem HLA-distintos, isto é, não possuírem nenhum haplótipo em comum é também 25%; e de serem HLA-haploidênticos, isto é, de possuírem apenas um haplótipo em comum, é de 50%.

A análise de famílias, contendo mais de um indivíduo portador de doença, representa um tipo de abordagem para a pesquisa de genes de suscetibilidade a doenças do sistema HLA. Um dos métodos mais utilizados consiste na análise de co-segregação entre a ocorrência da doença e a herança dos haplótipos (SCALA, 1993).

Figura 1: Herança do Complexo HLA



a, b = HAPLÓTIPOS PATERNOS; c, d = HAPLÓTIPOS MATERNOS
ac, ad, bc, bd = GENÓTIPOS POSSÍVEIS DOS FILHOS

Fonte: PERSOLI, 1989

Sempre que houver, entre irmãos doentes, um número significativamente maior de haplótipos HLA em comum do que seria esperado, configura-se a existência de genes de suscetibilidade ou de genes causadores da doença no complexo HLA ou próximo a ele (GREEN & WOODROW, 1977).

As moléculas HLA de classe I e II são, cada uma, estruturas de duas cadeias. A cadeia α codificada por genes HLA de classe I possui três domínios extracelulares e está associada a uma cadeia não codificada pelo CPH, a β_2 -microglobulina, que é codificada por um gene de mesmo nome, mapeado no cromossomo 15. As cadeias α e β de classe II são ambas codificadas por genes HLA situados no CPH e cada uma contém dois domínios extracelulares. As moléculas HLA das classes I e II desempenham um papel crítico no desencadeamento de uma resposta imune e especificamente na “apresentação” de peptídeos aos linfócitos T, que só iniciarão uma resposta imune se o peptídeo estiver ligado à fenda da molécula HLA.

Conforme VAN DYKE *et al* (1983) verifica - se ligação entre certas doenças de natureza imunológica, infecciosa além de outras com o CPH, especificamente com o HLA. Em trabalhos recentes, tem-se questionado se malformações congênitas tais como alguns defeitos do coração e fissura labiopalatal não poderiam estar associados aos componentes do sistema imune, tais como o HLA. A análise de segregação de haplótipos em indivíduos afetados tem fornecido fortes evidências da ligação do HLA com doenças específicas.

VAN DYKE, *et al.* (1983) fizeram um estudo de ligação em 15 irmandades com, pelo menos, dois afetados com fissura pós-forame e sugeriram que há ligação entre HLA e a fissura palatal isolada.

CARINCI, *et al.* (1995) realizaram um estudo em 21 famílias, com ocorrência de FL(P). Neste estudo foi evidenciada a heterogeneidade genética e ligação em 14 famílias, das 21 analisadas com marcadores DNA, no cromossomo 6p23.

SCAPOLI *et al.* (1997) realizaram um trabalho com 38 famílias, observando uma evidência de ligação e heterogeneidade genética para FL(P) na região 6p23 – 24.

Conforme estudo de associação realizado por WATANABE *et al.* (1984) com famílias japonesas de pacientes portadores de FL(P) tipados para HLA de classe I e II, somente o antígeno HLA-Cw7 apareceu com uma frequência significativa. O grupo controle apresentou uma frequência de 13,3%, o grupo com fissura pré-forame, 37,5% e o grupo pós-forame, 37,8%. O grupo de indivíduos com fissura transforame não teve um aumento significativo na frequência do antígeno HLA - Cw7 (17,5%) porém, para HLA de classe II o grupo transforame apresentou uma frequência de 60% para antígeno DR2, contra 37% do grupo controle.

EIBERG *et al.* (1987) sugerem um locus principal, denominado OFC, para fissura oral facial ligado ao fator XIIIa de coagulação (F13A), também no cromossomo 6. VINTINER *et al.* (1993) evidenciaram a existência de um gene para FL(P), não sindrômica, localizado próximo ao 6p24-25, afastado da posição 6p21.3, ocupada pelo HLA. Alguns estudos independentes (HECHT *et al.*, 1993; BLANTON *et al.*, 1996) não encontraram

ligação entre a fissura labiopalatina e a região 6p. DAVIES *et al.* (1995) ao estudarem três indivíduos com fissura orofacial, encontraram anormalidades cromossômicas na região 6p., isto é, dois indivíduos com translocação balanceada e um indivíduo com deleção, nesta região.

TORRES (1995) sugere a existência de genes de suscetibilidade à FL(P), não sindrômica, co-segregando com o sistema HLA, isto é, no cromossomo 6.

1.2.4 - Aspectos Epidemiológicos

Foi constatado um grande número de trabalhos, sobre FL(P), realizados nos países europeus e norte-americanos e, por outro lado, reduzido número de pesquisas desenvolvidas na América Central e do Sul. O primeiro a se preocupar com os problemas das fissuras foi o russo Frobelius, que no período de 1833 a 1864 analisou 180.000 crianças de um hospital de São Petersburgo, encontrando 118 casos de fissura, o que representa um índice ao redor de 0,7% (CAPELOZZA, 1987).

Conforme LYNCH e KIMBERLING (1981) existem diferenças raciais distintas na incidência da fissura facial ou fissura palatal. Como exemplo temos, uma ocorrência de 1 em 1.063 nascidos vivos em Caucásios, 1 em 584 nascidos vivos em Japoneses e 1 em 2.273 nascidos vivos em Negros Americanos.

Um estudo na população branca da Europa, realizado por FARRAL e HOLDER (1992) demonstram uma incidência aproximada de 1/1000 de FL(P).

Estudando a incidência de fissuras na Escócia, durante 5 anos, FITZPATRICK *et al* (1994) encontraram 281 casos separados nos seguintes índices: 0,74/1000 com FL(P) e 0,79/1000 para FP.

MARAZITA *et al* (1992) estudando a incidência em não-sindrômicos com FL(P), na China, entre 1980 a 1987, encontrou 1,11/1000 de fissurados, com uma razão de 1,42 para o sexo masculino. Este resultado pode ser comparado com o trabalho de HU *et al* (1982) realizado durante 10 anos, na China. Entre 45.072 nascimentos eles registraram um índice de 1,33/1000 crianças com FL(P).

DAS *et al* (1995) ao fazerem um estudo epidemiológico de casos de FL(P), no Mississippi, encontraram entre 1980 a 1989, uma variação de 1,36/1000 para fissurados brancos e 0,54/1000, para não-brancos. As crianças do sexo masculino foram as que mais contribuíram para o alto índice em indivíduos brancos.

MENEGOTTO e SALZANO (1991b) levantaram, entre o período de 1967 a 1981, dados em 56 hospitais da América do Sul, com um total de 849.381 nascimentos. O resultado atingido foi o seguinte: 0,87/1000 nascidos com FL(P) sendo que, o Equador teve o índice maior, 1,36/1000 e a Venezuela, o menor, 0,60/1000. O Brasil apresentou um valor médio de 0,85/1000 nascimentos.

PALOMINO *et al* (1997) estudando crianças fissuradas, não-sindrômicas, no Chile, encontraram uma incidência de 17/1000 para meninos e 1,3/1000 para meninas. Estes achados se aproximam do que foi encontrado em populações da Ásia.

MURRAY *et al* (1997) realizaram um estudo clínico e epidemiológico em fissuras nas Filipinas, entre 1989 à 1996. O resultado encontrado foi 1,94/1000, nascidos com fissuras lábio-palatais. A taxa para irmãos de propósitos com FLP foi de 23/1000 e 14/1000 para FP isolada.

Um estudo sobre a incidência e prevalência de FL(P) em Porto Alegre, realizado por COLLARES *et al* (1995) registrou 41 casos de fendas labiopalatinas em 31.058 nascimentos, correspondendo a uma prevalência de 1,32/1000.

Conforme ALTMANN (1994) as FL(P), ocorrem em aproximadamente 1 em 1000 nascidos caucasóides (variando 0,6 a 1,3), embora os dados variem de estudo para estudo. A prevalência é maior em orientais (aproximadamente 1,7 por 1000) e menor entre os afro-americanos (aproximadamente 1 em 2.500). A fissura labiopalatina ocorre duas vezes mais em meninos do que meninas.

O trabalho de TRESTVEN, em Montana, EUA, foi citado em NAGEM *et al*, (1968) como a mais alta incidência, em todo mundo, observada na literatura. Nesse trabalho, realizado por 7 anos (1956-1961), fez-se um levantamento com 7.461 crianças índias, encontrando-se 27 fendas, numa proporção de 1:276.

CAPELOZZA e SILVA (1994) publicou a distribuição das fissuras diagnosticadas em 10.476 pacientes do Hospital de Reabilitação de Anomalias Crânio-faciais, da Universidade de São Paulo. O quadro II apresenta os tipos de fissuras mais freqüentes, em ordem decrescente de ocorrência:

Quadro II: Tipos de fissuras e suas respectivas freqüências estudadas em pacientes tratados no Hospital de Reabilitação de Anomalias Crânio – faciais (USP – Bauru) :

Tipo de fissura	ocorrência
Fissura transforame esquerda	22,13%
Fissura transforame bilateral	16,50%
Fissura Pós-forame incompleta	15,14%
Fissura Transforame direita	10,82%
Fissura Pré-forame incompleta esquerda	8,97%
Fissura Pré-forame incompleta direita	4,49%
Fissura Pré-forame completa esquerda	4,16%
Fissura Pós-forame completa	4,03%
Fissura Pré-forame bilateral incompleta	1,95%
Fissura Pré-forame bilateral completa	1,30%

O restante se distribui entre fissuras pré e pós forame, sem comprometimento da maxila, e fissuras raras.

As FL(P) nem sempre se manifestam isoladamente. Algumas vezes elas fazem parte de um complexo de inúmeras outras malformações presentes em diferentes síndromes. Conforme COHEN (1978) existiam, até essa data, 154 síndromes que envolvem malformações de lábio e/ou palato, distribuídas da seguinte maneira: 77 síndromes com fissura isolada de palato, 29 síndromes cromossômicas com fissura, 28 com FL(P), 18 com a seqüência de Robin, 17 associações de fissuras com outras anormalidades e sete síndromes com fissuras medianas.

1.2.4.1 - Características epidemiológicas

- Idade dos pais

MacMAHON e McKEOWN (1953) constataram que a incidência de FL(P) foi duas vezes maior nas idades maternas do grupo com 23 à 27 anos e três vezes maior para o grupo acima de 38 anos, quando comparada ao grupo com idade inferior a 23 anos.

CAPELOZZA *et al* (1988) após estudo sobre a etiologia das fissuras que, quando as fissuras apresentam-se associadas a outras malformações, há um aumento na incidência, diretamente proporcional à idade dos pais, para todos os tipos de fissuras.

- Relação entre os sexos

WOOLF *et al* (1964) observaram 36,7% para mulheres e 63,3% para homens com FL e 26,9% para mulheres e 73,1%, para homens com FL(P). Na Índia, RAY *et al*, 1993, encontraram em seu estudo uma taxa de 66% de homens fissurados para 34%, de mulheres.

DAS *et al* (1995) separando sua amostra em brancos e não-brancos, encontraram relação sexual de 1,63:1 aumentada para os pacientes do sexo masculino sendo, 192 meninos e 118 meninas, de um total de 310 brancos fissurados. Porém, dos 115 fissurados da população não-branca foram encontrados 50 meninos e 65 meninas.

Em estudo realizado na população de Bauru, NAGEM Fo. *et al* (1968) observaram uma predominância de FL(P) no sexo masculino. A relação masculino/feminino foi de 1,85:1 porém, as lesões de maior gravidade foram significativamente mais freqüentes no sexo feminino.

- Lado mais afetado

Uma das peculiaridades das fissuras é que, na maioria dos casos, as fissuras unilaterais, ocorrem mais freqüentemente no lado esquerdo, numa proporção aproximada de 2:1 (CAPELOZZA *et al*, 1987).

Conforme revisão feita por FRASER (1970) a fissura unilateral é mais freqüente do que, a fissura bilateral. Em casos de unilateralidade, aproximadamente 2/3 manifestam-se no lado esquerdo.

- Variação Sazonal

Na esperança de esclarecer a etiologia das fissuras a "variação sazonal" também foi estudada, não existindo porém, provas conclusivas. Alguns autores chegaram a relacionar o primeiro trimestre de gravidez com o período de seca e chuva, conseqüentemente, com o aumento das infecções viróticas. Contudo, ainda existe uma clara dificuldade de se traçar um paralelismo definido entre o nascimento da criança fissurada e qualquer época do ano (LYNCH e KIMBERLING, 1981).

2- OBJETIVOS

1) O objetivo deste trabalho foi o de realizar um estudo genético-clínico e epidemiológico das FL(P), em pacientes do Núcleo de Pesquisa e Reabilitação de Lesões Lábio - Palatais de Joinville, SC.

2) Pesquisa da possível existência de correlação entre genes predisponentes à FL(P) e genes do sistema HLA em um grupo portador desta malformação, através da análise da herança dos haplótipos HLA em 31 famílias com pelo menos dois irmãos afetados.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 – Procedimento de encaminhamento do fissurado lábio – palatal.

Este estudo foi realizado com pacientes portadores de FL(P), não sindrômicos, encaminhados para os Centrinhos de Joinville, SC e de Bauru, SP pela primeira vez (caso novo) e aqueles já cadastrados que retornaram para dar continuidade ao tratamento. O procedimento de encaminhamento foi o seguinte:

- 1) avaliação por uma equipe multidisciplinar;
- 2) registro, dos dados clínicos, num prontuário numerado que é único durante todo o tratamento do paciente;
- 3) classificação dos tipos de fissura por profissionais, fonaudiólogos e odontólogos, de acordo com a classificação de Silva;
- 4) encaminhamento ao setor de Genética para obtenção dos dados epidemiológicos e genéticos.

Para melhor entendimento do tipo de fissura apresentada pelo paciente, optou-se por representá-las com abreviações, conforme relacionado abaixo:

- Transforame incisivo = TRANS
- Transforame incisivo bilateral = TRANS-B
- Transforame incisivo esquerdo = TRANS-E
- Transforame incisivo direito = TRANS-D
- Pré-forame incisivo = PRÉ
- Pré-forame incisivo bilateral = PRÉ-B

- Pré-forame incisivo esquerdo = PRÉ-E
- Pré-forame incisivo direito = PRÉ-D
- Pós-forame incisivo = PÓS
- Pré e pós-forame sem comprometimento da maxila = PP

Visando uma melhor interpretação dos dados obtidos, os pacientes foram separados em três amostras:

3.2. Amostra Geral

A amostra geral constou de dados, de pacientes, obtidos através de um levantamento nos prontuários de 1017 pacientes, com qualquer tipo de fissura, não sindrômicos, tratados no Centrinho de Joinville entre 1990 (sua fundação) até 1999.

Através deste levantamento foram elaboradas seis tabelas (Tabelas 2, 3, 4, 5, 6 e 7).

3.3. Amostra portadora de FL(P).

Para compor esta amostra foram analisados apenas pacientes que apresentavam FL(P), não sindrômicos, num total de 186 que compareceram, com seus pais, no Setor de Genética do Centrinho/Jlle, para anamnese. Durante as entrevistas foram obtidas informações para o preenchimento da ficha (ANEXO I). Esta sub - amostra permitiu a análise de dados epidemiológicos adicionais como: intercorrências na gestação; dados da criança ao nascer, e dados para elaboração do heredograma.

Ao final da entrevista, os familiares foram informados sobre o risco de recorrência, quando solicitado, observado em famílias semelhantes, para o mesmo grau de parentesco (ANEXO II). Os dados das fichas foram então agrupados considerando – se :

- Sexo e tipo de fissura;
- Sexo e lado da fissura (TRANS e PRÉ);
- Frequência de afetados entre parentes e o sexo do probando;
- Frequência de afetados entre parentes e o tipo de fissura do probando.

3.4 Análise dos dados obtidos após anamnese

Para comparação e análise dos dados epidemiológicos obtidos nas amostras relacionadas, foram elaboradas tabelas de contingências. A hipótese de nulidade estabelecida foi a de que a proporção de indivíduos, conforme sexo, com uma destas características, é a mesma. Com auxílio do χ^2 (qui-quadrado), pôde-se testar a hipótese de que os desvios entre as proporções submetidas à comparação podem ser considerados casuais, contra a de que tais desvios são significativos (BEIGUELMAN, 1994).

3.5 Amostra para estudo de co-segregação entre genes predisponentes à FL(P) e HLA.

Para esta etapa do trabalho contou-se com 31 famílias , a saber:

Oito famílias, cada uma tendo, pelo menos, dois irmãos afetados por FL(P), tratados no Centrinho de Joinville, e vinte e três famílias

com, pelo menos dois irmãos afetados por FL(P), tratados no Centrinho da USP - Bauru.

Para o estudo de co-segregação entre genes predisponentes à FL(P) e marcadores HLA, 08 famílias com pares de irmãos afetados por FL(P) foram selecionadas, cumpridas as exigências éticas, de acordo com a Resolução 196/1996 do Ministério da Saúde. Foram coletadas as amostras de sangue dos pacientes e encaminhadas ao Laboratório de Imunogenética do Departamento de Genética do Setor de Ciências Biológicas da UFPR, para tipagem HLA.

O sangue foi coletado com heparina, conduzido no mesmo dia da coleta para o laboratório, acondicionado em caixa de isopor, com gelo. O material foi recebido no laboratório e imediatamente trabalhado pela equipe do setor. No mesmo dia à tarde o exame foi interpretado por um profissional capacitado. A seguir, foram incluídos 23 pares de irmãos afetados previamente pesquisados, com a mesma finalidade, pelo Laboratório de Imunogenética (Centrinho) da USP – Bauru (TORRES, 1995).

As tipagens de HLA de classe I foram realizadas em laboratórios credenciados pelo Ministério da Saúde através da Associação Brasileira de Histocompatibilidade. Os dois laboratórios utilizaram a mesma metodologia para tipagem, sendo que a bateria de anti-soros contemplavam as especificidades mais freqüentemente encontradas em nossas populações.

Análise Estatística

A análise estatística foi realizada pelos métodos de co-segregação e IBD (identity by descent).

1. Análise de Co-segregação pelo Método dos Irmãos Afetados (GREEN & WOODROW, 1977).

Foram comparados o número observado e o número esperado de repetições de haplótipos HLA dos irmãos afetados. Por exemplo, para dois irmãos (I1 e I2) as combinações possíveis e número de repetições são:

Combinações possíveis entre irmãos		nº de repetições
I1	I2	
ac	ac	2
ac	ad	1
ac	bc	1
ac	bd	0

A distribuição do número de repetições pode ser sumariada da seguinte maneira:

Número de Irmãos na Família							
2		3		4		n	
E	P	E	P	E	P	E	P
0	1/4	2	9/16	4	49/64	$2s-4$	$(1-2^{-s+1})^2$
1	1/2	3	3/8	5	7/32	$2s-3$	$2^{-s+2}(1-2^{-s+1})$
2	1/4	4	1/16	6	1/64	$2s-2$	2^{-2s+2}
média	1		5/2		17/4		$2s-4+2^{-s+2}$
variância	1/2		3/8		7/32		$2^{-s+2}(1-2^{-s+1})$

E= escore

P= probabilidade

Para se testar a hipótese de nulidade, a seguinte fórmula foi usada:

$$T = \frac{(s - 0,5 - \mu)}{\sqrt{\sigma^2}}$$

onde:

T= diferença entre o número observado e esperado de haplótipos repetidos

s= número de haplótipos repetidos observados nas famílias

μ = média esperada

σ^2 = variância

A probabilidade crítica para um teste monocaudal é:

$$p = 1 - \theta(T)$$

$$\theta(T) = \text{integral normal padrão}$$

O valor de $\theta(T)$ pode ser encontrado através da Tabela de Áreas - $\frac{1}{2}(1 + \alpha)$ da curva normal em termos de desvios reduzidos, no ANEXO III.

Este valor, para uma decisão, é comparado ao valor crítico escolhido, que geralmente é da ordem de 0,05 (TORRES, 1995).

A hipótese de nulidade estabelecida foi a de que a segregação de haplótipos HLA nas famílias é ao acaso, apresentando uma segregação mendeliana simples contra a de que existe genes de suscetibilidade ou de genes causadores da doença no sistema HLA ou próximo a ele (GREEN & WOODROW, 1977).

2. Análise de co-segregação que testa as diferentes freqüências gênicas e modelos de herança dominante e recessivo (OTTO, FROTA-PESSOA e POLCAN, 1994)

Os haplótipos HLA compartilhados entre os pares de irmãos afetados (IBD) foram analisados e comparados com o esperado (zero IBD = 0,25; uma IBD = 0,50 e duas IBD = 0,25), sob a hipótese de segregação independente entre os genes de suscetibilidade à FL(P) e HLA (hipótese H_0), através do teste do qui-quadrado (χ^2 goodness-of-fit) (SUAREZ, 1978).

As proporções esperadas para nenhuma, uma ou duas identidades por descendência (IBD), sob os modelos de herança recessiva e dominante, considerando-se diferentes freqüências do gene recessivo (q) ou dominante (p) foram calculadas de acordo com a tabela 1.

O número total de pares de irmãos foi multiplicado pelo valor da freqüência do gene recessivo e dominante, obtendo assim, o número esperado de IBDs para cada valor da freqüência gênica no intervalo de 0 à 1. Foram determinados os valores de Qui – quadrado correspondentes, com os quais foram construídas as curvas de Qui – quadrado (eixo das ordenadas) em função das freqüências gênicas (TORRES, 1995).

Tabela 1: Distribuição esperada de irmãos com nenhum, um ou dois haplótipos HLA idênticos por descendência (IBD), sob os modelos de herança recessiva e dominante, considerando-se diferentes frequências do gene de suscetibilidade recessivo (q) e dominante (p).

q= 1-p	MECANISMO RECESSIVO			MECANISMO DOMINANTE		
	IBD = 0	IBD = 1	IBD = 2	IBD = 0	IBD = 1	IBD = 2
0,000	0,000	0,000	1,000	0,250	0,500	0,250
0,050	0,002	0,091	0,907	0,250	0,500	0,250
0,100	0,008	0,165	0,826	0,249	0,499	0,252
0,150	0,017	0,227	0,756	0,248	0,498	0,254
0,200	0,028	0,278	0,694	0,247	0,496	0,257
0,250	0,040	0,320	0,640	0,244	0,495	0,261
0,300	0,053	0,355	0,592	0,241	0,494	0,265
0,350	0,067	0,384	0,549	0,237	0,492	0,271
0,400	0,082	0,408	0,510	0,233	0,491	0,277
0,450	0,096	0,428	0,476	0,227	0,489	0,284
0,500	0,111	0,444	0,444	0,220	0,488	0,293
0,550	0,126	0,458	0,416	0,211	0,487	0,302
0,600	0,141	0,469	0,391	0,201	0,486	0,313
0,650	0,155	0,478	0,367	0,188	0,485	0,326
0,700	0,170	0,484	0,346	0,174	0,485	0,341
0,750	0,184	0,490	0,327	0,157	0,486	0,358
0,800	0,198	0,494	0,309	0,136	0,487	0,378
0,850	0,211	0,497	0,292	0,111	0,488	0,401
0,900	0,224	0,499	0,277	0,081	0,491	0,428
0,950	0,237	0,500	0,263	0,045	0,495	0,460
1,000	0,250	0,500	0,250	0,000	0,500	0,500

FONTE: TORRES, 1995

4 - RESULTADOS

4.1 Amostra Geral

Através dos prontuários dos 1017 pacientes com Fissuras labiais com ou sem comprometimento do palato e fissuras palatais, não sindrômicos, foram coletados os seguintes dados:

- a) sexo do indivíduo;
- b) tipo de fissura e lado afetado;

A partir destas informações foram elaboradas tabelas para que se pudesse caracterizar a população em estudo. Os resultados foram os seguintes:

Tabela 2: Distribuição dos pacientes (N = 1017) de acordo com o tipo de fissura encontrada em relação ao sexo.

Tipo Fissura	Sexo masc.	frequên.	Sexo fem.	frequên.	Total deste tipo de fissura	frequên.
Trans.	322	64,14	180	35,86	502	49,36
Pré	126	55,26	102	44,74	228	22,42
Pós	114	43,68	147	56,32	261	25,66
PP	020	76,92	006	23,08	026	02,56
Total	582	57,23	435	42,77	1017	100,00

Tabela 3: Razão sexual (M/F) dos pacientes (N = 1017) de acordo com os vários tipos de fissuras encontradas na amostra geral.

Tipo Fissura	Sexo		Razão sexual M/F
	masculino	feminino	
Trans.	322	180	1,78
Pré	126	102	1,23
Pós	114	147	0,77
PP	020	006	3,33
Total	582	435	1,33

Tabela 4: Distribuição dos pacientes (N = 502) de acordo com o lado afetado (bilateral, direito, esquerdo, não identificado) pela fissura TRANS em relação ao sexo.

Tipo Fissura	Sexo		Sexo	frequên.	Total deste tipo de fissura	frequên.
	masc.	freqüên.				
Trans-B	120	69,77	52	30,23	172	34,26
Trans-D	071	59,66	48	40,34	119	23,70
Trans-E	128	62,75	76	37,25	204	40,64
Trans	003	42,86	04	57,14	007	01,40
Total	322	64,14	180	35,86	502	100,00

Tabela 5: Razão sexual (M/F) dos pacientes (N = 502) de acordo com o lado afetado pela fissura TRANS.

Tipo Fissura	Sexo	Sexo	Razão sexual M/F
	masc.	fem.	
Trans-B	120	52	2,31
Trans-D	071	48	1,48
Trans-E	128	76	1,68
Trans	003	04	0,75
Total	322	180	1,78

Tabela 6: Distribuição dos pacientes (N = 228) de acordo com o lado afetado (bilateral, direita, esquerda, não identificada) pela fissura PRÉ em relação ao sexo.

Tipo Fissura	Sexo	frequên.	Sexo	frequên.	Total deste tipo de fissura	frequên.
	masc.		fem.			
Pré-B	17	62,96	10	37,04	027	11,84
Pré-D	38	59,37	26	40,63	064	28,07
Pré-E	66	51,16	63	48,84	129	56,58
Pré	05	62,50	03	37,50	08	03,51
Total	126	55,26	102	44,74	228	100,00

Tabela 7: Razão sexual dos pacientes (N = 502) de acordo com o lado afetado pela fissura PRÉ.

Tipo Fissura	Sexo	Sexo	Razão sexual
	masc.	fem.	M/F
Pré-B	17	10	1,70
Pré-D	38	26	1,46
Pré-E	66	63	1,05
Pré	05	03	1,67
Total	126	102	1,23

4.2 Amostra portadora de FL(P).

Os dados obtidos na entrevista com os pais, ou outro membro da família forneceram informações que permitiram agrupar os dados da seguinte forma:

- Sexo e tipo de fissura

As tabelas 8 e 9 foram elaboradas considerando-se a distribuição dos pacientes por tipo de fissura em relação ao sexo. O que permitiu o cálculo da razão sexual, para cada tipo.

Tabela 8: Distribuição dos pacientes (N = 170) com fissuras TRANS ou PRÉ, pertencentes a amostra portadora somente de FL(P), em relação ao sexo.

Tipo Fissura	Sexo masc.	freq.	Sexo fem.	% dentro do Sexo	freq.	% total deste tipo de fissura
Trans.	83	67,48	40	32,52	123	72,35
Pré	27	57,45	20	42,55	47	27,65
Total	110	64,71	60	35,29	170	100,00

Tabela 9: Razão sexual entre os pacientes (N = 170) com fissura TRANS ou PRÉ, pertencentes a amostra entrevistada.

Tipo Fissura	Sexo masc.	sexo fem.	Razão M/F
Trans.	83	40	2,07
Pré	27	20	1,35
Total	110	60	1,83

- Sexo e lado da fissura (TRANS e PRÉ)

As tabelas 10 e 11 relacionadas a seguir, foram elaboradas considerando-se o lado afetado, pelos tipos de fissuras PRÉ e TRANS, em relação ao sexo.

Tabela 10: Distribuição dos pacientes (N = 170) portadores de fissura TRANS ou PRÉ, pertencentes a amostra com FL(P), em relação ao sexo:

Tipo Fissura	Sexo masc.	sexo fem.	Total
Trans.	83 (79,59)	40 (43,41)	123
Pré	27 (30,41)	20 (16,59)	47
Total	110	60	170

$$\chi^2_1 = 1,497; 0,20 < P < 0,30$$

Tabela 11: Distribuição dos pacientes (N = 170) portadores de fissura TRANS ou PRÉ amostrados, em relação ao lado afetado da fissura e o sexo:

Tipo Fissura	sexo masc.	sexo fem	Total
Trans-B	24 (27,176)	18 (14,823)	42
Trans-D	22 (18,765)	07 (10,235)	29
Trans-E	37 (33,647)	15 (18,353)	52
Pré-B	05 (3,882)	01 (2,118)	06
Pré-D	04 (5,176)	04 (2,824)	08
Pré-E	18 (21,353)	15 (11,647)	33
Total	110	60	170

$$\chi^2_5 = 6,737; 0,20 < P < 0,30$$

Tabela 12: Razão sexual entre os tipos de fissuras TRANS pertencentes a amostra entrevistada:

Tipo	sexo	sexo	Razão
Fissura	masc.	fem.	M/F
Trans-B	24	18	1,34
Trans-D	22	07	3,14
Trans-E	37	15	2,47
Total	83	40	2,07

Tabela 13: Razão sexual entre os tipos de fissuras PRÉ pertencentes a amostra entrevistada:

Tipo	Sexo	sexo	Razão
Fissura	masc.	fem.	M/F
Pré-B	05	01	5,00
Pré-D	04	04	1,00
Pré-E	18	15	1,20
Total	27	20	1,35

A tabela 14 registra outros pacientes entrevistados que possuem fissuras que comprometem de maneira diferente cada lado do lábio, além dos fissurados pré e pós (PP) que, por se manifestarem em um número muito baixo não foi colocado em tabela separada. Estes registros não fazem parte dos quadros anteriores mas entram na análise dos dados que foram agrupados nas fichas, totalizando um total de 16 famílias, que irá completar as 186 entrevistas.

Tabela 14: Distribuição de pacientes (N = 16) com tipos de fissuras diferentes da PRÉ e TRANS, que comprometem de maneira diferente cada lado do lábio, pertencentes à amostra entrevistada:

Tipo Fissura	Sexo	Sexo	Total deste tipo de fissura	freq.
	masc.	fem.		
Pré D/Trans E	04	03	07	43,75
Pré E/Trans D	01	0	01	06,25
PP	05	02	07	43,75
Pré cicatricial	01	0	01	06,25
Total	11	05	16	100,00

- Registro genealógico

A elaboração do heredograma, para cada família, permitiu a confecção de tabelas para análise, como segue:

Tabela 15: Frequência de parentes afetados e não afetados (N = 108), em primeiro grau (pais, irmãos, tios – consangüíneos de primeiro grau e primo-irmão), em relação ao sexo do probando.

sexo	Parentes de 1° grau afetados	Freq.	Parentes de 2° grau, em diante, afetados	Freq.	Total	Parentes não afetados
(110) masc.	27 (27,06)	0,007	52 (51,93)	0,013	79	3787
(60) fem.	10 (9,93)	0,004	19 (19,06)	0,008	29	2128
(170) total	37	0,006	71	0,012	108	5915

$$\chi^2_1 = 4,163 \times 10^{-4}; 0,90 < P < 0,95$$

Tabela 16: Frequência de parentes afetados e não afetados (N = 108), em primeiro grau (pais, irmãos, tios - consangüíneos e primo-irmão), de acordo com o lado afetado das fissuras PRÉ e TRANS do probando, da amostra entrevistada.

Tipo de Fissuras	Parentes de 1° grau afetados	Freq.	Parentes de 2° grau, em diante, afetados	Freq.	Total	Parentes não afetados
Trans-B	14 (11,64)	0,008	20 (22,35)	0,012	34	1628
Trans-D	03 (3,76)	0,002	08 (7,23)	0,007	11	1062
Trans-E	10 (12,33)	0,005	26 (23,66)	0,015	36	1736
Pré-B	01 (1,71)	0,007	04 (3,28)	0,029	05	134
Pré-D	04 (2,05)	0,016	02 (3,94)	0,008	06	246
Pré-E	05 (5,48)	0,004	11 (10,52)	0,009	16	1109
Total	37		71		108	5915

$$\chi^2_5 = 4,958; 0,30 < P < 0,50$$

4.3 Amostra para estudo de co-segregação entre genes predisponentes à FL(P) e HLA.

A tipagem HLA foi realizada em 31 famílias com um par de irmãos afetados com FL(P) com a finalidade de se fazer o estudo de co-segregação entre as fissuras e sistema HLA.

O estudo HLA possibilitou observar se o número de haplótipos HLA por origem comum entre os familiares afetados seguiam as leis mendelianas (1:2:1) ou, se havia algum tipo de tendência na segregação de haplótipo HLA, nesta herança.

Para uma melhor compreensão foram utilizadas as letras **a**, **b**, **c**, e **d** para os haplótipos paterno/materno (**a** e **b** = paternos; **c** e **d** = maternos).

Os resultados deste estudo estão representados nas tabelas 17 à 24:

Tabela 17: Resultado das tipagens HLA, de portadores de FL(P) (N = 16), de um total de oito famílias tratadas pelo Centrinho de Joinville - SC.

n° família	Parentesco	sexo	Fissura	HLA-A	HLA-B	HLA-Bw	HLA-DR	HLA-DQ
01	Pb	F	Trans-B	2 24	70 51	6 4	1 7, 53?	5 2
01	I	M	Trans-B	2 24	62 70	6 6	1 4, 53?	5(1) 3
02	Pb	M	Trans-B	26(10) 3, 23?	38(16) 18	4 6	4, 52 53, 13	8(3) 7(1)
02	I	M	Trans-B	26 2	38(16) 60(40)	4 6	4 13	8 5(1)
03	Pb	F	Trans-B	24(9) 2	13 7	4 6	7	5(1)
03	I	F	Trans-B	2 1	18 35	6		
04	Pb	M	Pré-D	2 11	51(5) 35	4 6	1, 4 53	1 ou 5(1) 73
04	I	M	Trans-D	11 30	13 35	4 6	1, 16 51	5(1)?
05	Pb	M	Trans-B	2 3	51 35		1(3), 8 52	6 4
05	I	F	Trans-B	2 29	17 35		8, 12 52	4
06	Pb	F	Trans-D	1 26(10)	38(16) 27		11, 7 52, 53	3(7), 2 7(3)
06	I	M	Pré-D	2 26(10)	27 61(40)		4, 11 52?, 53?	7(3)
07	Pb	M	Trans-E	11	40 -		3, 11 52	2 7
07	I	M	Trans-D	1 23	44 -		7, 8 52, 53	2 4
08	Pb	F	PP-E	2	44(12) 35	4 6	4, 11 52, 53	7(3)
08	I	M	Pré-B	2 26(10)	44(12) 7, 35	6	16, 11 51, 52	1 7(3)

Pb = probando

I = irmão ou irmã

F = feminino

M = Masculino

Tabela 18: Resultado das tipagens HLA, de 46 portadores de FL(P), de um total de 23 famílias tipadas pelo Centrinho de Bauru – SP.

n° familia	Parentesco	sexo	Fissura	HLA-A	HLA-B	HLA-Cw
01	Pb	M	FL(P)	1 26	22 38	
01	I	M	FL(P)	1 26	22 38	
03	Pb	M	FL(P)	1 9	51 7	
03	I	M	FL(P)	1 9	51 7	
05	Pb	M	FL(P)	1 3	44 17	
05	I	F	FL(P)	1 28	63 17	
13	Pb	F	FL(P)	2 11	13 35	6
13	I	M	FL(P)	2 -	13 62	6
25	Pb	F	FL(P)	3 33	7 -	
25	I	M	FL(P)	3 10	7 18	
33	Pb	F	FL(P)	1 -	51 -	
33	I	F	FL(P)	1 28	51 -	2
34	Pb	F	FL(P)	2 -	44 60	3 4
34	I	F	FL(P)	2 29	44 53	4 7
36	Pb	F	FL(P)	11 -	51 49	
36	I	M	FL(P)	11 -	51 49	
37	Pb	F	FL(P)	2 11	27 60	
37	I	M	FL(P)	2 11	27 60	
38	Pb	M	FL(P)	28 30	7 61	3 7
38	I	M	FL(P)	28 30	7 61	3 7
39	Pb	F	FL(P)	2 24	35 62	
39	I	F	FL(P)	2 3	44 62	
40	Pb	M	FL(P)	32 -	13 27	2
40	I	M	FL(P)	32 -	13 27	2 continua

41	Pb	F	FL(P)	11	52	
				28	53	
41	I	M	FL(P)	1	8	
				23	35	
43	Pb	M	FL(P)	2	18	2
				3	40	3
43	I	F	FL(P)	2	40	2
				32	62	
46	Pb	M	FL(P)	2	7	7
				-	-	
46	I	M	FL(P)	2	7	7
				-	-	
50	Pb	F	FL(P)	2	-	
				3	44	
50	I	M	FL(P)	1	51	
				2	44	
52	Pb	M	FL(P)	11	45	
				-	60	
52	I	M	FL(P)	11	51	
				30	45	
53	Pb	M	FL(P)	2	35	
				11	51	
53	I	M	FL(P)	2	39	
				-	51	
54	Pb	M	FL(P)	2	44	
				32	35	
54	I	M	FL(P)	2	44	
				32	35	
55	Pb	M	FL(P)	3	5	
				-	17	
55	I	M	FL(P)	3	5	
				-	17	
56	Pb	M	FL(P)	2	62	1
				29	-	
56	I	F	FL(P)	2	35	3
				28	-	
58	Pb	M	FL(P)	2	51	4
				-	44	
58	I	M	FL(P)	2	51	4
				-	44	
59	Pb	M	FL(P)	2	39	4
				3	50	
59	I	M	FL(P)	2	39	4
				3	50	

Tabela 19: Distribuição dos haplótipos HLA em irmãos portadores de FL(P). O número 1 indica somente um haplótipo repetido, entre irmãos, o número 2, indica dois haplótipos repetidos e o zero, indica nenhum haplótipo repetido.

Famílias	haplótipos dos irmãos afetados	nº de irmãos afetados	nº haplótipos repetidos
01/Jlle	bc, bd	02	1
02/Jlle	ac, ad	02	1
03/Jlle	ac, bd	02	0
04/Jlle	ac, bc	02	1
05/Jlle	ac, ad	02	1
06/Jlle	ac, bc	02	1
07/Jlle	ad, bc	02	0
08/Jlle	ac, ad	02	1
01/Bauru	ac, ac	02	2
03/Bauru	ac, ac	02	2
05/Bauru	ac, ad	02	1
13/Bauru	ac, ad	02	1
25/Bauru	ac, ad	02	1
33/Bauru	ac, ad	02	1
34/Bauru	ac, ad	02	1
36/Bauru	ac, ac	02	2
37/Bauru	ac, ac	02	2
38/Bauru	ac, ac	02	2
39/Bauru	ac, ad	02	1
40/Bauru	ac, ac	02	2
41/Bauru	ac, bd	02	0
43/Bauru	ac, ad	02	1
46/Bauru	ac, ac	02	2
50/Bauru	ac, ad	02	1
52/Bauru	ac, bc	02	1
53/Bauru	ac, ad	02	1
54/Bauru	ac, ac	02	2
55/Bauru	ac, ac	02	2
56/Bauru	ac, ad	02	1
58/Bauru	ac, ac	02	2
59/Bauru	ac, ac	02	2

Tabela 20: Resumo do número de IBD analisadas, dos 31 pares de irmãos tipados, em cada laboratório (UFPR/USP):

IBD	Joinville	Bauru	Total
0	02	01	03
1	06	11	17
2	00	11	11
Total	08	23	31

Tabela 21: Total de haplótipos repetidos observados, nas 31 famílias e, número esperado, considerando as Leis Mendelianas:

AFT	n° de famílias	n° de haplótipos repetidos		
		OBSERVADO	ESPERADO	VARIÂNCIA
pares	31	39	31	15,500
Total	31	39	31	15,500

A estimativa de T para a análise de co-segregação pelo Método dos Irmãos Afetados conforme GREEN & WOODROW, 1977, utilizou as equações abaixo relacionadas.

$$T = \frac{(s - 0,5 - \mu)}{\sqrt{\sigma^2}} \Rightarrow T = \frac{(39 - 0,5 - 31)}{\sqrt{15,500}} \Rightarrow T = 1,905 \text{ (P = 0,0287)}$$

Para análise de co-segregação que testa as diferentes freqüências gênicas e modelos de herança dominante e recessivo, foram elaboradas as seguintes tabelas:

Tabela 22: Distribuição das 31 famílias com dois irmãos afetados, com nenhuma, uma ou duas identidades (HLA) por descendência (IBD), para o modelo de herança recessiva.

Recessivo → 31 famílias			
q= 1 – p	IBD = 0	IBD = 1	IBD = 2
0,000	0,000	0,000	31,000
0,050	0,062	2,821	28,117
0,100	0,248	5,115	25,606
0,150	0,527	7,037	23,436
0,200	0,868	8,618	21,514
0,250	1,240	9,920	19,840
0,300	1,643	11,005	18,352
0,350	2,077	11,904	17,019
0,400	2,542	12,648	15,810
0,450	2,976	13,268	14,756
0,500	3,441	13,764	13,764
0,550	3,906	14,198	12,896
0,600	4,371	14,539	12,121
0,650	4,805	14,818	11,377
0,700	5,270	15,004	10,726
0,750	5,704	15,190	10,137
0,800	6,138	15,314	9,579
0,850	6,541	15,407	9,052
0,900	6,944	15,469	8,587
0,950	7,347	15,500	8,153
1,000	7,750	15,500	7,750

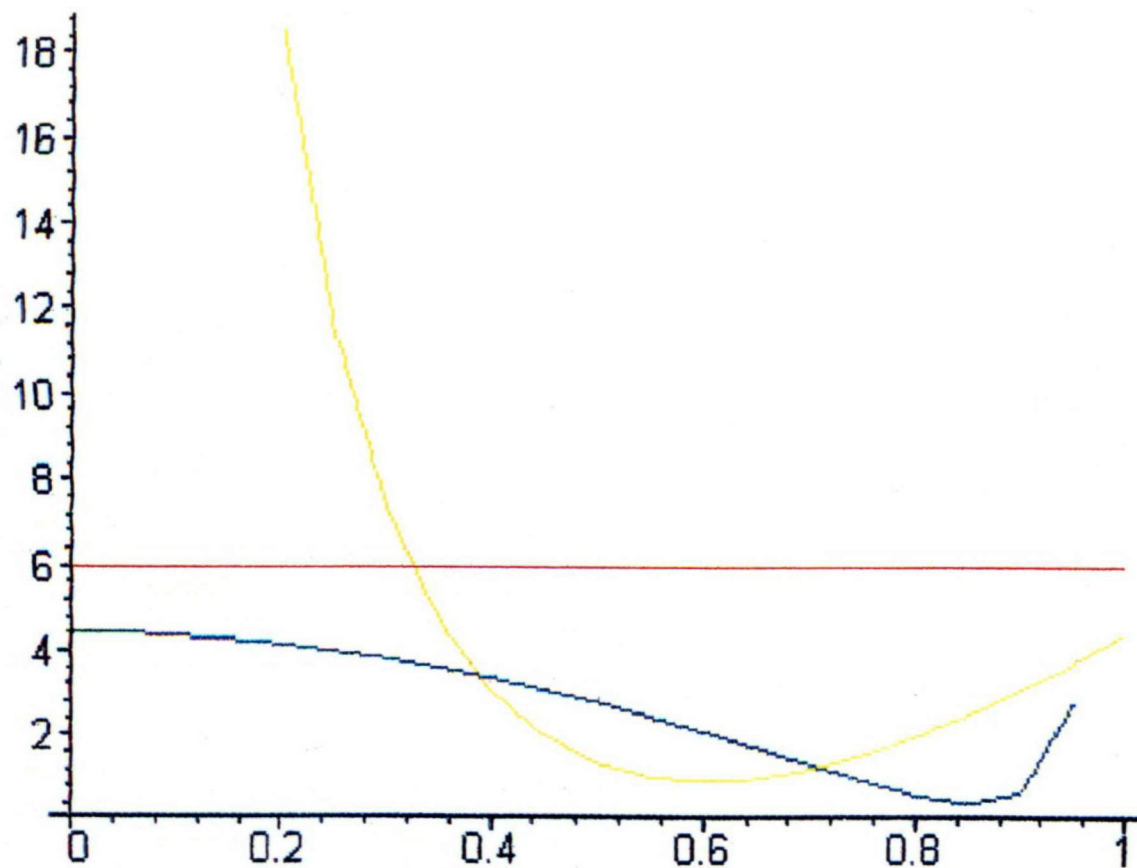
Tabela 23: Distribuição das 31 famílias com dois irmãos afetados, com nenhuma, uma ou duas identidades por descendência (IBD), para o modelo de herança dominante.

Dominante → 31 famílias			
$q = 1 - p$	IBD = 0	IBD = 1	IBD = 2
0,000	7,750	15,500	7,750
0,050	7,750	15,500	7,750
0,100	7,719	15,469	7,812
0,150	7,688	15,438	7,874
0,200	7,657	15,376	7,967
0,250	7,564	15,345	8,091
0,300	7,471	15,314	8,215
0,350	7,347	15,252	8,401
0,400	7,223	15,221	8,587
0,450	7,037	15,159	8,804
0,500	6,820	15,128	9,083
0,550	6,541	15,097	9,362
0,600	6,231	15,066	9,703
0,650	5,828	15,035	10,106
0,700	5,394	15,035	10,571
0,750	4,867	15,066	11,098
0,800	4,216	15,097	11,718
0,850	3,441	15,128	12,431
0,900	2,511	15,221	13,268
0,950	1,395	15,345	14,260
1,000	0,000	15,500	15,500

Tabela 24: Resultado do χ^2 , considerando as diferenças freqüências gênicas, para herança recessiva (q) e dominante (p).

Recessivo		Dominante	
0,000	↑	0,000	4,419
0,050	220,906	0,050	4,419
0,100	66,484	0,100	4,336
0,150	32,308	0,150	4,257
0,200	18,527	0,200	4,157
0,250	11,490	0,250	3,976
0,300	7,331	0,300	3,804
0,350	4,719	0,350	3,576
0,400	3,042	0,400	3,352
0,450	2,005	0,450	3,083
0,500	1,372	0,500	2,774
0,550	1,041	0,550	2,441
0,600	0,949	0,600	2,096
0,650	1,011	0,650	1,708
0,700	1,242	0,700	1,336
0,750	1,567	0,750	0,964
0,800	1,999	0,800	0,632
0,850	2,499	0,850	0,451
0,900	3,069	0,900	0,689
0,950	3,710	0,950	2,769
1,000	4,419	1,000	1,451

Figura 2: Curva dos valores de Qui-quadrado (ordenada) obtidos na comparação entre valores observado e esperados em função da frequência gênica (abscissa), sob modelos dominantes (D) e recessivos (R).



A linha verde indica o modelo Dominante, aceito em sua totalidade e, a linha amarela, indica o modelo Recessivo, aceito a partir da frequência igual a 0,350.

5 – DISCUSSÃO

5.1 Considerações Gerais

A fissura de lábio com ou sem envolvimento do palato é uma malformação que pode aparecer isolada ou fazendo parte de um espectro sindrômico. Apesar de exaustivo trabalho realizado por vários grupos de pesquisas em diferentes países, os aspectos etiopatogênicos da fissura ainda continuam indefinidos (PEREIRA, 1995). Quanto a etiologia genética, até o momento é considerada heterogênea, sendo que a maioria dos autores considera a Herança Multifatorial com limiar, o modelo mais adequado para explicar esta malformação.

O presente trabalho procurou contribuir para um melhor conhecimento dos fatores que podem estar envolvidos com o aparecimento das fissuras e, auxiliar o Núcleo de Reabilitação de Lesões Lábio - palatais de Joinville (Centrinho), a implantar a pesquisa na cidade.

Ainda que esta investigação constitua a fase inicial de uma pesquisa mais ampla, servem seus resultados, de substrato inicial e permitirão também, uma primeira idéia da extensão do problema na comunidade (NAGEM *et al*, 1968).

Para um melhor entendimento o trabalho foi dividido em três etapas:

5.2 Amostra geral

Nesta fase não ocorreu contato direto com os pacientes e seus familiares. O trabalho foi de levantamento de alguns dados do paciente que resultou nas seguintes observações:

- conforme observa-se na tabela 2, as fissuras TRANS foram 2,20 vezes mais freqüentes que as fissuras PRÉ e, 1,96 vezes mais freqüentes que a fissura PÓS. Em relação à incidência no sexo, as fissuras TRANS e PRÉ

foram mais freqüentes no sexo masculino e a fissura PÓS, mais freqüente no sexo feminino. Observou-se ainda, que a fissura TRANS (a mais severa), é a mais incidente.

- na tabela 3 foram unidas as fissuras TRANS, PRÉ e PP, observando-se uma maior incidência no sexo masculino (razão sexual = 1,62). Na fissura PÓS, o sexo feminino é o mais afetado (razão sexual = 1,29).
- apesar de não constar da maioria da literatura pesquisada a fissura pré e pós forame (FPP), presente no mesmo paciente, apareceu com uma freqüência igual a 2,56%. De onde se pode concluir que ela merece uma atenção maior nos próximos estudos. O sexo masculino, neste tipo de fissura, foi o mais afetado (razão sexual = 3,33).
- a tabela 4 confirma os dados levantados que mostra o lado esquerdo mais freqüente que o direito. Observou-se que a incidência entre o esquerdo e direito é 1,7 vezes maior, em direção do esquerdo. Entre a fissura bilateral e unilateral notou-se uma discordância entre os nossos achados e os de Fogh – Andersen (1942) que aparece citado no trabalho de FRASER (1970). Em nosso estudo a fissura unilateral é 1,87 vezes mais freqüente que a bilateral.
- a análise estatística, representada na tabela 5, demonstrou existir uma associação significativa entre a fissura mais severa (TRANS) e o sexo masculino.
- analisando a tabela 5 encontramos que fissura PRÉ confirma o encontrado na fissura TRANS, o lado unilateral é o mais afetado (56,58%) contra o bilateral (11,84%) e, conforme tabela 6, o sexo masculino é o mais atingido. Nota-se ainda que, quando a fissura é

bilateral (tabela 7), a razão sexual é muita mais alta em direção ao sexo masculino, tanto na fissura TRANS como na PRÉ.

Algumas fissuras encontradas, neste levantamento, comprometem de maneira desigual cada lado do lábio porém, por apresentarem um número muito baixo, em relação ao total pesquisado, não foram relacionados no estudo no levantamento acima. São eles:

- fissura pré-forame E e transforame incisivo D (um paciente do sexo masculino).
- fissura pré-forame D e transforame incisivo E (quatro pacientes do sexo masculino e três do sexo feminino)
- fissura pré-forame D cicatricial (um paciente do sexo masculino).

5.3 – Amostra portadora de FL(P)

Após o levantamento dos prontuários, 186 famílias foram entrevistadas e, o resultado destas entrevistas é demonstrado da tabela 8 à tabela 17. Foi encontrado o seguinte, após a elaboração destas tabelas:

Comparando-se a tabela 8 com a tabela 2, da amostra geral, observa-se que a relação entre os tipos confirma a superioridade da fissura TRANS sobre a PRÉ, aproximadamente 2,5 pacientes TRANS afetados para cada um paciente PRÉ afetado.

A tabela 9 confirma o que já foi encontrado na tabela 3, da amostra geral. Os pacientes do sexo masculino aparecem com uma incidência maior que o feminino. Observamos o dobro de pacientes do sexo

masculino com fissura TRANS e 1,3 com fissura PRÉ, para cada um paciente do sexo feminino, respectivamente.

A conclusão que se tira da tabela 10 é que o tipo de fissura não é dependente de sexo, ou seja, a proporção entre as fissuras tipo TRANS e PRÉ é a mesma para ambos os sexos ($\chi^2 = 1,497$, para um grau de liberdade; $0,20 < P < 0,30$).

A tabela 11 mostra a distribuição dos lados afetados, pelos tipos de fissuras estudadas. O χ^2 encontrado, para 5 graus de liberdade, foi igual a 6,737 sendo $0,20 < P < 0,30$. Concluindo-se portanto que não há dependência entre os subtipos encontrados e o sexo.

Observa-se nas tabelas 12 e 13 que, quando calculada a razão sexual dos dois tipos de fissuras separadamente, a incidência sobre o sexo masculino é bem maior que o feminino. Para a fissura TRANS a razão sexual é igual a 2,07, para o sexo masculino, sendo que, neste caso, o lado direito foi o mais afetado (3,14 para o sexo masculino). Para a fissura PRÉ a razão M/F é igual a 1,35, um pouco mais baixo do que a fissura TRANS mas, ainda assim, mostrando que há uma incidência maior para o sexo masculino.

A tabela 14 resume os tipos de fissuras que comprometem de maneira desigual cada lado do lábio; demonstra que as freqüências no sexo masculino ainda são superiores ao do sexo feminino, nos tipos de fissuras PRÉ-D/TRANS-E; PRÉ-E/TRANS-D; PP e cicatricial.

As tabelas 15 e 16 apresentam resultados conseguidos a partir das anamneses. O registro genealógico permitiu a elaboração dos heredogramas, para cada família e, a partir destes, a confecção de tabelas para análise, como segue:

Na tabela 15 onde se encontram dados referentes aos parentes de 1° e 2° graus fissurados, separados conforme o sexo do paciente estudado (probando) pode-se observar uma incidência maior de fissurados em parentes de probandos do sexo masculino do que do feminino, independente do grau de parentesco.

A tabela 16 demonstra uma tendência para o surgimento de fissuras em parentes de probandos de acordo com o lado afetado da fissura. A razão entre o total de parentes afetados e o total de parentes não afetados demonstra uma maior incidência nos parentes do probando com fissura TRANS-E e PRÉ-B. Porém esta diferença não é significativa, quando calculado o $\chi^2 = 4,958$, para 5 graus de liberdade com $0,50 < P < 0,30$.

Ao comparar os dados da amostra geral e amostra portadora de FL(P), com a literatura, podemos observar que a população de pacientes do Núcleo de Joinville não difere das populações em geral.

Conforme publicação de ABYHOLM (1978) a fissura mais freqüente é a fissura lábio-palatal (TRANS). No presente trabalho, a fissura TRANS aparece, na amostra geral, com uma freqüência de 49,36% para 22,42%, da PRÉ (tabela 2) e, 72,35% para a TRANS e 27,65%, na PRÉ (tabela 8), para a população portadora de FL(P). Este resultado concorda também com o encontrado com FITZPATRICK (1994) onde apresenta o resultado de seu trabalho com fissurados, sendo esta freqüência igual a 63,3%, para a fissura TRANS e 36,7%, para a fissura PRÉ. O mesmo ocorre no trabalho de CANDIDO (1978) onde é relatado 76,2% dos fissurados com fissura TRANS e 23,8% com a fissura PRÉ.

Há concordância também quando se analisa o lado mais

freqüentemente afetado da fissura. Na amostra geral, observamos que, tanto na fissura TRANS como na PRÉ, o lado mais freqüentemente afetado é o esquerdo, 40,64% e 56,58%, respectivamente, assim como confirma que a fissura unilateral é mais freqüente do que a bilateral. Para esta parte da pesquisa há quase que uma unanimidade por parte dos pesquisadores (MELNICK *et al*, 1980; CAPELOZZA *et al*, 1988; GREENE *et al*, 1964; ABYHOLM, 1978; NAGEM F°, 1968; FRANCISCO e REZENDE, 1971; FRASER, 1970).

Quando se analisa o sexo mais afetado encontramos uma maior incidência no sexo masculino, tanto em nossos resultados como nos encontrados na literatura pertinente. Tanto a fissura TRANS quanto a PRÉ atingem mais os homens do que as mulheres. Conforme se observa nas Tabelas 3, 5 e 7 da amostra geral e Tabelas 9, 12 e 13, da amostra portadora de FL(P), a razão sexual, em direção ao sexo masculino é constante. Observa-se ainda que, quando há uma severidade maior da fissura, o sexo masculino é o mais afetado. Estes achados confirmam outros trabalhos como o de WOOLF *et al* (1964); RAY *et al* (1993) e DAS *et al* (1995) porém vai contra o resultado de NAGEN *et al* (1968) os quais encontraram que o sexo masculino mais freqüentemente afetado com FL(P) e, o sexo feminino com a fissura mais severa. DAS *et al* (1995) em um trabalho com 115 fissurados, não – brancos, encontraram 50 meninos afetados e 65 meninas afetadas. Este é o único registro de FL(P), levantado por esta pesquisa, com incidência maior no sexo feminino.

GREENE *et al* (1964) encontrou, entre os fissurados estudados, 60% de homens afetados. ALTEMUS (1966) já havia registrado 62% das

crianças nascidas com fissura, em levantamento de dois hospitais, 60% para o sexo masculino. ABYHOLM (1978) fez a razão sexual, encontrando 1,74 para homens afetados.

Conforme resultado obtido pela análise estatística no estudo da frequência de afetados entre parentes e o sexo do probando (Tabela 15), não se observou uma diferença significativa quando dividimos o grupo em parentes de 1º grau e parentes de 2º grau, em diante. Nota-se que a frequência de parentes cujo probando é do sexo masculino, é maior do que aqueles cujos probando pertencem ao sexo feminino, o que não concorda com encontrado por PEREIRA (1995). A frequência dos parentes de 1º grau afetados foi de 0,006, isto é, quase 6 vezes menor que a pesquisa de PEREIRA (1995) e 7 vezes maior que a encontrada por MENEGOTTO & SALZANO (1991b).

A análise estatística de cada tipo de fissura e frequência de afetados entre os parentes do probando não foi significativa. Porém, ao se analisar cada tipo separadamente nota-se (Tabela 16), que as fissuras PRÉ-D e TRANS-E aparecem com frequência maior entre parentes dos pacientes fissurados. Observa-se ainda que, conforme tabelas 11 e 16, do total de pacientes entrevistados com FL(P), os que apresentam um número menor de parentes fissurados são os pacientes TRANS-D. Dos 29 pacientes somente 11 parentes fissurados foram citados. Já os 42 pacientes TRANS-B citaram a ocorrência de pelo menos um parente fissurado, em um total de 34 parentes.

5. 4– Amostra para estudo de co-segregação entre genes predisponentes à FL(P) e HLA.

Nesta fase do trabalho procurou-se analisar a herança do complexo HLA e a fissura. É consenso geral que a fissura tem fatores genéticos agindo para seu surgimento e que a FL(P) tem etiologia diferente da FP. Sendo assim, um estudo relacionando HLA só vem contribuir para o esclarecimento desta malformação.

No presente estudo procurou-se pesquisar se um possível gene para FL(P) estaria localizado no complexo HLA. Foram excluídos do estudo os portadores de FP, por apresentarem etiologia diferente da FL(P), os gêmeos, por não se conseguir provar a dizigosidade e a família que possuía um trio de irmãos afetados. Foram analisadas 31 famílias tratadas em dois núcleos diferentes (Joinville e Bauru), o que não interfere nesta fase do trabalho devido estar se estudando a herança dos haplótipos em pares de irmãos afetados, com a mesma metodologia.

Do número total de pares de irmãos estudados foi observado um número elevado com IBD = 2, isto é, haplótipos idênticos e, um número bem reduzido de irmãos com haplótipos totalmente diferentes (IBD = 0). Esperava-se a distribuição 25%, 50%, 25% e, observamos a seguinte distribuição: IBD = 0 um total de 3 pares de irmãos (9,68%); IBD = 1, um total de 17 pares de irmãos (54,84%) e, IBD = 2, um total de 11 pares de irmãos (35,48%) com haplótipos idênticos.

O método de análise empregado neste trabalho foi proposto por GREEN & WOODROW (1977) e permite comparar o número de observado de HLA repetidos, em qualquer número de irmãos afetados em uma família, com o número que seria esperado, em caso de não haver ligação entre a suscetibilidade à doença e a herança dos haplótipos HLA (PERSOLI, 1989; TORRES, 1995).

Conforme observa-se na Tabela 21, o número de haplótipos idênticos (IBD = 2) foi significativamente maior ($P = 0,0287$) do que o número esperado sob a hipótese de segregação independente ($P < 0,05$). Apesar de vários pesquisadores (HU *et al*, 1982, CHUNG *et al*, 1986, FARRAL e

HOLDER, 1992, MARAZITA *et al.*, 1986a, MITCHELL *et al.*, 1992) sugerirem herança multifatorial, com ou sem *locus* principal, um gene para suscetibilidade da FL(P) pode estar segregando no, ou com o complexo HLA.

Outros trabalhos já foram realizados utilizando-se o Método de GREEN & WOODROW (1977). PERSOLI (1989) comparou o padrão de heranças de haplótipos HLA em irmãos hipertensos para 31 famílias. O resultado foi significativamente maior ($p = 0,0009$) de haplótipos HLA em comum em irmãos hipertensos do que seria esperado ao acaso.

SCALA (1993) realizou trabalho com 22 famílias, com pelo menos dois irmãos afetados por doença reumática, encontrou um valor de $P = 0,088$, próximo de 0,05. Em seu trabalho não foi descartada a hipótese de que haja um locus de suscetibilidade à doença reumática co-segregando com os genes do sistema HLA, uma vez que os fatores de P foram próximos a 0,05.

Conforme trabalho proposto por THOMSON & BODMER (1977) nossos dados, para IBDs 0, 1, e 2 deveriam ser: para herança dominante iguais a 0, 15,5 e 15,5, respectivamente e, para herança recessiva seria iguais a 0, 0 e 31. Encontramos valores iguais a 3, 17 e 11, o que sugerem herança dominante apesar de encontrarmos 3 pares de irmãos com IBD= 0.

As proporções esperadas de pares de irmãos com 0, 1 e 2 IBD, nos modelos de herança dominante (p) e recessivo (q) foram calculadas de acordo com OTTO, FROTA-PESSOA e POLCAN (1994).

Multiplicando-se o valor das freqüências do gene para herança recessiva e do gene para herança dominante, pelo número total de pares de irmãos afetados, obteve-se a distribuição esperada de 0, 1 e 2 IBD para cada freqüência do suposto gene de suscetibilidade (TORRES, 1995).

Com os valores do Qui-quadrado obtidos foram construídas duas curvas de distribuição de pares de irmãos segundo o modelo dominante e recessivo (Figura 2).

O gráfico mostra que os valores de Qui-quadrado para a hipótese dominante foi aceita em sua totalidade, com probabilidade superior a 5% (5,991 para 2 graus de liberdade). Para a hipótese de mecanismo recessivo, com probabilidade superior a 5%, as freqüências gênicas variam de 0,35 à 1,0.

6 - CONCLUSÕES

Ao analisar os resultados obtidos, com os dados levantados na literatura chegou-se a conclusão que a população de pacientes do Centrinho de Joinville não difere das demais instituições ou centros especializados no tratamento desta malformação, com trabalhos publicados.

Conforme nossos dados e o da literatura conclui-se:

Quanto à lateralidade:

- a fissura unilateral é mais freqüente que a bilateral.

Quanto ao lado afetado:

- o lado esquerdo é o mais afetado.

Quanto ao tipo de fissura:

- a fissura transforame é mais freqüente que a pré-forame.

Quanto ao sexo afetado:

- o sexo masculino é o mais freqüentemente afetado.

Ao se analisar os dados conseguidos através das anamneses observou-se um número mais elevado de parentes do segundo grau afetado com FL(P) do que os parentes de primeiro grau.

Quando se analisa o lado da fissura atingido, no probando e, a recorrência nos parentes, observa-se que há incidência maior nos parentes de probandos com fissura TRANS – E e PRÉ – B, do que nos demais tipos de fissuras.

A pesquisa com HLA contribuiu de maneira significativa para o estudo etiológico da FL(P). O resultado da análise da distribuição das IBD nos pares de irmãos estudados sugere que há genes de suscetibilidade à FL(P) co-segregando com o sistema HLA. Estes genes não foram identificados nesta pesquisa, podendo ser diferentes para cada população estudada.

A ocorrência de IBD = 2 mais alta do que a esperada, na pesquisa não deixa dúvida de que, há um gene para suscetibilidade co-segregando com o sistema HLA. Este gene poderá ser de herança dominante ou recessiva, ocorrendo na população com freqüência aproximada

entre 0,35 a 1,0 para o mecanismo recessivo e 1,0 para o mecanismo dominante.

O presente trabalho procurou contribuir com o estudo sobre FL(P) e acredita que o estudo com HLA deva ser mais intensificado assim como outros estudos em nível molecular, o que permitirá chegar mais próximo da etiologia da FL(P), em cada população.

7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRISHAMCHIAN, A. R.; KHOURY, M. J.; CALLE, E. E. The contribution of maternal epilepsy and its treatment to the etiology of oral clefts - A population based case-control study. **Genetic epidemiology**, v. 11, n. p. 343 - 351, 1994.

ABYHOLM, F. E. Cleft lip and palate in Norway: Registration, incidence, and early mortality of infants with CLP. **Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.**, v. 12, p. 29 – 34, 1978.

ALMEIDA, I. L. B. **Estudo Genético-Epidemiológico de fissura labial não sindrômica no sudeste brasileiro**. Curitiba, Tese de Mestrado em Ciências Biológicas - UFPR, 1997.

ALTEMUS, L. A. The incidence of cleft lip and palate among North American Negroes. **Cleft Palate Journal**, v. 3, p. 357 – 361.

ALTMANN, E.B.C. **Fissuras labiopalatinas**. São Paulo. Pró - Fono, Departamento Editorial, 1994.

ARCE-GOMEZ, B. **Epidemiologia e genética das fissuras labiopalatinas**. Curitiba, Tese de Mestrado em Ciências - UFPR, 1971.

ARCE-GOMEZ, B.; AZEVEDO, J.B.C.; CHAUTARD, E. A. ; FREIRE-MAIA, N. A Genetic Study on palatolabial defects. **Human Heredity**, V. 20, p. 580-589, 1970

BATSHAW, M.L; PERRET, Y.M. **Children with handicaps**. Paul H. Brookes Pub. Co. Inc., 1990.

- BEIGUELMAN, B. Curso Prático de Bioestatística, 3ª edição. Ribeirão Preto-SP., **Revista Brasileira de Genética**, 231 pp., 1994
- BHASKAR, S.N. **Histologia e embriologia oral de Orban**. 8.ed. Santa Maria, Artes Médicas, 8ª ed. 1978.
- BIXLER, D., Genetics and clefting. **Cleft Palate Journal**. V. 18, p. 10-18, 1981.
- BLANCO, R.; PALOMINO, H.P.; RAMEAU, M. X., IÑIGUEZ, V.; RUIZ, A. e JARA, L. Evidencia de un gen mayor en a susceptibilidad a la fisura labiopalatina mediante analisis segregacional en la poblacion chilena.**Rev. Méd. Chile**, V. 121, p. 1258-1268, 1993.
- BLANCO, R.; CIFUENTES, L.; MIRANDA, M.; RAMEAU, M. X.; MUÑOZ, M.A.; JARA, L. Asociacion familiar de epilepsia y de fisura labiopalatina: ¿expresion de factores geneticos predisponentes comunes o efecto teratogenico del genotipo epileptico? **Rev. Méd Chile**, V. 120, p. 978 - 985, 1992.
- BLANTON, S. H.; CROWDER, E.; MALCOM, S.; WINTER, R.; GASSER, D. L.; STAL, S.; MULLIKEN, J.; HECHT, J. T. Exclusion of linkage between cleft lip with or without cleft palate and markers on chromosomes 4 and 6. **American Journal Human Genetics**, V. 58, p. 239-241, 1996.
- BONNER, J. J.; TERASAKI, P. I.; THOMPSON, P.; HOLVE, L. M.; WILSON, L.; EBBIN, A. J.; SLAVKIN, H. C.. HLA phenotype frequencies in individuals with cleft lip and/or cleft palate. **Tissues Antigens**. V. 12, p. 228-232, 1978.

- BORGES-OSÓRIO, M. R.; ROBINSON, W. M.; **Genética Humana**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.
- CANDIDO, I. T. **Epidemiologia das fendas de lábio e/ou palato. Estudo de recém-nascido em dois hospitais de Porto Alegre no período de 1970 à 1974**. Tese de Mestrado – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1978.
- CAPELOZZA FILHO, L; ALVARES, A.L.G.; ROSSATO, C.; VALE, D.M.V.; JANSON, G.R.P.; BELTRAMI, L.E.R. Conceitos vigentes na etiologia fissuras labiopalatinas. **Revista Brasileira de Cirurgia**, v.77, nº 4, p. 223-230, 1987.
- CAPELOZZA FILHO, L; ALVARES, A.L.G.; ROSSATO, C.; VALE, D.M.V.; JANSON, G.R.P.; BELTRAMI, L.E.R. Conceitos vigentes na epidemiologia das fissuras labiopalatinas. **Revista Brasileira de Cirurgia.**, v.78, n. 4, p. 233-240, 1988.
- CAPELOZZA FILHO, L; and SILVA FILHO, O. G. Fissuras lábio – palatais. In: Petrelli, E. coord. **Ortodontia para fonoaudiologia**, Curitiba, Lovise, p. 195 – 239, 1994.
- CARINCI, F.; PEZZETTI, F.; SCAPOLI, L.; PADULA, E.; UGO, B.; CAMILLO, C.; MAURO, T. Nonsyndromic cleft lip and palate: Evidence of linkage to a microsatellite marker on 6p23. **American Journal Human Genetic**. V. 56, p. 337-339, 1995.
- CLEMENTI, M.; TENCONI, R.; FORABOSCO P.; CALZOLARI, E.; MILAN, M.; Inheritance of cleft palate in Italy - evidence for a major autosomal recessive locus. **Human Genetics**, v. 100, n. 2, p. 204 - 209, 1997.
- COHEN, M., Syndromes with cleft lip and cleft palate. **Cleft Palate J.**, V. 15, n. 4, p. 306 - 328, Pittsburgh, 1978.

- COLLARES, M. V.; WESTPHALEN, A. C. A.; DALLA-COSTA, T. C.; GOLGIM, J. R. Fissuras lábio-palatinas: incidência e prevalência da patologia no Hospital de Clínica de Porto Alegre. Um estudo de 10 anos. **Revista AMRIGS**, Porto Alegre, 39(3): 183-188, jul/agt/set., 1995.
- CONDEIXA, D. C.; **Procedimentos ortodônticos em pacientes fissurados.** Rio de Janeiro, Tese de mestrado em Ciências (Ortodontia), UFRJ, 1977.
- CHRISTENSEN, K.; FOGH-ANDERSEN, P.; Cleft lip (\pm cleft palate) in Danish twins, 1970 - 1990. **American Journal of Medical Genetics**, V. 47, p. 910-916, 1993.
- CHUNG, C. S.; BIXLER, D.; WATANABE, T.; KOGUCHI, H.; FOGH-ANDERSEN, P.; Segregation analysis of cleft lip with or without cleft palate: a comparison of danish and japanese Data. **American Journal Human Genetics**, V. 39, p. 603-611, 1986.
- DAS, S.K.; RUNNELS, R. S.; SMITH, J.C.; COHLY, H.H.P.; Epidemiology of cleft lip and cleft palate in Mississippi. **Souther Medical Association**. V. 88, p. 437-442, 1995.
- DAUSSET, J. Iso - leucoanticorpos. **Acta Haematol.**, V. 20, p. 156 - 166, 1958.
- DAVIES, A. F.; STEPHENS, R. J.; OLAVESSEN, M. G.; HEATHER, L.; DIXON, M. J.; MAGEE, A.; FLINTER, F.; RAGOUSSIS, J. Evidence of a locus for orofacial clefting on human chromosome 6p24 and STS content map of the region. **Human Molecular Genetics**. V. 4, p. 121 - 128, 1995.

EIBERG, H.; BIXLER, D.; NIELSEN, L. S.; CONNEALLY, P. M.; MOHN, J. Suggestion of linkage of a major locus for nonsyndromic orofacial cleft with F13A and tentative assignment of chromosome 6. **Clin. Genetic**. V. 32, p. 129 - 132, 1987.

ELMENDORF III, E. N.; D'ANTONIO, L. L.; HARDESTY, R. A. Assessment of the patient with cleft lip and palate - A developmental approach, **Clinics in Plastic Surgery**. v. 20, n. 4, p. 607 - 621, 1993.

FARRAL, M.; HOLDER, S. Familial recurrence-pattern analysis of cleft lip with or without cleft palate. **American Journal Human Genetics**. V. 50, p. 270-277, 1992.

FITZPATRICK, D. R. F.; RAINE, P. A. M.; BOORMAN, J. G.; Facial clefts in the west of Scotland in the period 1980 - 1984: epidemiology and genetic diagnoses. **Journal Med. Genetics**, V. 31, p. 126 - 129, 1994.

FOGH-ANDERSEN, P. **Inheritance of harelip and cleft palate**. Copenhagen: Nyt. Nordisk Forlag Busck, 1942.

FONSECA, E. P.; REZENDE, J. R. V. Incidência das malformações do lábio e do palato. **Revista Fac. Odontologia de São Paulo**, v. 9, p. 45 - 58, 1971.

FRASER, F. C. The Genetics of Cleft Lip and Cleft Palate. **American Journal Genetics**, V. 22, p. 336 - 352, 1970.

FRASER, F.C. Mapping the cleft lip genes: The first fix? **American Journal Human Genetic**, n. 45, p. 345-347, 1989.

GORLIN, R.J., COHEN JR., M.M., LEVIN, L.S. **Syndromes of the head and neck**. 3a ed., Oxford University Press, New York, Oxford, 1990.

- GREEN, J. R. & WOODROW, J. C. Sibling method for detecting HLA - linked genes in disease. **Tissue antigens**. V. 9, p. 31 - 35, 1977.
- GREENE, J. C.; VERMILLION, J. R.; HAY, S. F.; KERSCHBAUM, S. Epidemiologic study of cleft lip and cleft palate in four states. **Journal amer. Dent. Ass.**, V. 68, p. 387 – 404, 1964.
- GUEDES, M. L. S.; GUEDES, J. S. **Bioestatística - para profissionais de saúde**. 1ª edição, Rio de Janeiro - RJ, Livro Técnico, 201 pp, 1988.
- HAY, S. Sex differences in the incidence of certain congenital malformatio: A review of the literature and some new data. **Teratology**. V. 4, n. 3, 1971.
- HECHT, J. T.; ANNEGERS, J. F.; KURLAND, L. T. Epilepsy and clefting disorders: Lack of evidence of a familial association. **American Journal Medical Genetics**. V. 33, n. 2, p. 244 – 247, 1989.
- HECHT, J. T.; WANG, Y.; CONNOR, B.; BLANTON, S. H.; DAIGER, S. P. Nonsyndromic cleft lip and palate: No evidence of linkage to HLA or factor 13A. **American Journal Human Genetic**. V. 52, p. 1230 - 1233, 1993.
- HU, D. N.; LI, J.H., CHEN, H. Y., CHANG, H.S., WU, B.X., LU, Z.K., WANG, D. Z. and LIU, X. G. Genetics of cleft lip and cleft palate in China. **American Journal Human Genetics**. V. 39, p. 999-1002, 1982.
- HOFSTEE, Y., KORS, N., HENNEKAM, R.C.M., Genetic survey of a group of children with clefting: implications for genetic cousiling. **Cleft Palate - Craniofacial Journal**, September, v. 30, n. 5, p. 447- 451, 1993.
- JONES, M.C., Facial clefting, etiology and developmental pathogenesis, **Clinics in Plastic Surgery**, v.20, n.4, p.599-606, october, 1993.

KÄLLÉN, K.; Maternal smoking and orofacial clefts, **Cleft Palate-Craniofacial Journal**, V. 34, p. 11 - 16, 1997.

LIDRAL, A. C.; MURRAY, J. C.; BRUTON, K. H.; BASART, A. M.; SCHEARER, H.; SHIANG, R.; NAVAL, A.; LAYDA, E.; MAGEE, K.; MAGEE, W. Studies of the candidate genes TGFB2, MSX1, TGFA, and TGFB3 in the etiology of cleft lip and palate in the Philippines. **Cleft Palate - Craniofacial Journal**. V. 34, n. 1, p. 1 - 6, 1997.

LOFIEGO, L.J. **Fissura lábio-palatina, avaliação, diagnóstico e tratamento fonoaudiológico**. Rio de Janeiro, Revinter, 1992.

LOFFREDO, L. C. M.; SOUZA, J. M. P.; FREITAS, J. A. S.; SIMÕES, M. J. S. Fissura Oral e Tabagismo. **Revista Odontol**. V. 23, n. 2, p. 333 - 337, 1994.

LYNCH, T. H. and KIBERLING, W. J.; Genetic counseling in cleft lip and cleft palate. **Plast. Reconstr. Surg.**, v.68, p. 800-815, 1981.

MacMAHON, B. & McKEOWN, T. The incidence of harelip and cleft palate related to birth rank and maternal age. **American Journal Human Genetics**, v. 5, p. 176 - 183, 1953.

MARAZITA, M. L.; HU, D. N.; SPENCE, M. A.; LIU, Y. E., MELNICK, M. Cleft lip with or without cleft palate in Shanghai, China: evidence for an autosomal major locus. **American Journal Human Genetics**, v.51, p. 648-653, 1992.

MARAZITA, M. L.; GOLDSTEIN, A. M.; SMALLEY, S. L. & SPENCE, M. A. Cleft lip with or without cleft palate: reanalysis of a three – generation family study from England. **Genetic Epidemiol**. v. 3, p. 335 – 342, 1986^a

McCARTY, J., **Plastic Surgery**, 1990. W.B. Saunders, Philadelphia, USA.

McKEOWN, T. and RECORD, R. G. Maternal age and birth order as indices of environmental influence. **American Journal Human Genetics**, v. 8, p. 8 - 19, 1956.

MELNICK, M.; BIXLER, D.; FOGH-ANDERSEN, P. & CONNEALLY, P. M. Cleft lip \pm cleft palate: an overview of the literature and an analysis of Danish cases born between 1941 and 1968. **American Journal Medical Genetic**, v. 6, p. 83 - 97, 1980.

MENEGOTTO, B and SALZANO, F. New study on the relationship between oral clefts and fetal loss. **American Journal of Medical Genetics**, v. 38, p. 539 - 542, 1990.

MENEGOTTO, B and SALZANO, F. Clustering of malformations in the families of south american oral cleft neonates. **Journal of Medical Genetics**, V. 28, p 110 - 113, 1991a.

MENEGOTTO, B and SALZANO, F. Epidemiology of oral clefts in a large south american sample. **Cleft Palate Craniofacial Journal**, v.28, n. 4, p. 373-377, 1991b.

MILLARD, D. R. and McNEIL, K. A. The incidence of cleft lip and palate in Jamaica. **Cleft Palate Journal**, v.2, p. 384-388, 1965.

MINO, Y.; MIZUSAWA, H.; SHIOTA, K. Effects of anticonvulsant drugs on fetal mouse palates cultured in vitro. **Reprod. Toxicol.** V. 8, n. 3, p. 225 - 230, 1994.

MITCHELL, L. E.; HEALEY, S. C.; CHENEVIX-TRENCH, G. Evidence for an association between nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate and a gene located on the long arm of chromosome 4, **American Journal Human Genetic**. V. 57, p. 1130 - 1136, 1995.

- MITCHELL, L. E. and RISCH, N. Correlates of genetic risk for non- syndromic cleft lip with or without cleft palate. **Clinical Genetics**, V. 43, p. 255 - 260, 1993.
- MONTAGNOLI, L. C. **Crescimento de crianças portadoras de fissuras lábio-palatais, de 0 a 2 anos**. Ribeirão Preto: USP. Dissertação (Mestrado em Puericultura e Pediatria) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 1992.
- MOORE, K.L. and PERSAUD, T.V.N. **Embriologia básica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995.
- MURRAY, J. C.; Face Facts: Genes, environment, and clefts. **American Journal Human Genetics**, V. 57, p. 227 - 232, 1995.
- MURRAY, J. C.; DAACKHIRSCH, S.; BUETOW, K. H.; MUNGER, R.; ESPINA, L.; PAGLINAWAN, N.; VILLANUEVA, E.; RARY, J.; MAGEE, K.; MAGEE, W.; Clinical and epidemiologic studies of cleft lip and palate in the Philippines. **Cleft Palate-Craniofacial Journal**, V. 34, p. 7 - 10, 1997.
- NAGEM Fº., H.; MORAES, N.; ROCHA, R. F. F. Contribuição para o estudo da prevalência das más formações congênitas lábio-palatais na população escolar de Bauru. **Revista Fac. Odont. São Paulo**, V. 6, n. 2, p. 111 - 128, 1968.
- NEOPOM, G. T. Class II antigens and disease susceptibility. **Amnu. Ver. Medical**. V. 46, p. 17 - 25, 1995.
- OPTIZ, J.M. **Tópicos recentes de genética clínica**. Sociedade Brasileira de Genética, Ribeirão Preto, São Paulo, 1984.

- OTTO, P. A.; FROTA-PESSOA, O.; POLCAN, S. P.: Snider's ratios with incomplete penetrance. **J. Hered.** V. 85, n. 4, p. 331 – 335, 1994.
- PALOMINO, H.; CERDAFLORES, R. M.; BLANCO, R.; PALOMINO, H. M.; BARTON, S. A.; DEANDRADE, M.; CHAKRABORTY, R.; Complex segregation analysis of facial clefting in Chile. **Journal of Craniofacial Genetics & Developmental Biology**, V. 17, p. 57 - 64, 1997.
- PEREIRA, S. C. S. **Estudo Genético-Clinico de uma amostra de portadores de fissura de lábio com ou sem o envolvimento do palato.** Botucatu, Tese de Doutorado em Ciências Biológicas - UNESP, 1995.
- PERES, S. Fissuras Lábio-palatinas: aspectos genéticos. **Temas sobre Desenvolvimento** - n. 5, p. 14 - 15, 1992.
- POERNER, F. **Classificação, epidemiologia e etiologia das fissuras lábio-palatais: uma revisão.** Curitiba, 1996 (Monografia) – Universidade Federal do Paraná, Departamento de Ciências Biológicas.
- PERSOLI, L. B. L. **Hipertensão arterial e complexo HLA: um estudo em famílias.** Tese de Doutorado – Escola Paulista de Medicina, 1989.
- RAY, A.K.; FIELD, L.L.; MARAZITA, M.L.; Nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in west Bengal, India: evidence for an autosomal major locus. **American Journal Human Genetics**, V. 52, n. 5, 1006-1011, 1993.
- ROCHA, R e TELLES, C.S. O problema das fissuras lábio-palatais (diagnóstico e aspectos clínicos). Trabalho de divulgação. **Revista da SBO**, V.1, n.6, p. 178-192, 1990.

SCALA, L. C.N. **HLA e doenças reumáticas**, Tese de doutorado – Escola Paulista de Medicina, 1993.

SCAPOLI, L.; PEZZETTI, F.; CARINCI, F.; MARTINELLI, M.; PAOLO, CARINCI, P.; TOGNON, M. Evidence of linkage to 6p23 and Genetic Heterogeneity in Nonsyndromic cleft lip with or with or without cleft palate. **Genomics**, V. 43, 216 – 220, 1997

SILVA FILHO, O. G.; FERRARI JÚNIOR, F. M. **Fissuras lábio-palatais: considerações embriológicas**. Bauru: Hospital de Pesquisa e Reabilitação de Lesões Lábio-Palatais da USP, 1990.

SILVA FILHO, O. G.; FERRARI JÚNIOR, F. M.; ROCHA, D. L.; FREITAS, J. A. S. Classificação das fissuras lábio-palatais: breve histórico, considerações clínicas e sugestão de modificação. **Revista Brasileira de Cirurgia**, V. 82, n. 2, p. 59-65, 1992.

SKOOG, T., **Plastic Surgery**, W. B. Saunders, Philadelphia, USA, 1974.

SLAVKIN, H. C. Congenital craniofacial malformations: Issues and perspectives. **The Journal of Prosthetic Dentistry**. V. 51, n. 1, 1984.

SPINA, V.; PSILLAKIS, J.M.; LAPA, F.S.; FERREIRA, M.C. Classificação das fissuras lábio-palatinas. Sugestão de modificação. **Hospital Clin. Fac. Med. São Paulo**, V. 27, p.5-6, 1972.

SMITH, D.W. **Síndromes de Malformações congênicas**. São Paulo, Editora Manole, 1989.

STEVENSON, R.G., HALL, J.G., GOODMAN, R.M., **Human malformations and related anomalies**. Oxford, Oxford University Press, 1993.

- SUAREZ, B. K.; RICE, J.; REICH, T. The generalized sib pair IBD distribution: its use in the detection of linkage. **Ann. Human Genetic.** V. 42, p. 87 – 94, 1978
- SUAREZ, B. K. e HAMPLE, C. L.: Linkage and Association. **Am. Journal Hum. Genet.**, v. 54, p. 554 – 559, 1994.
- TALAROVÁ, M. Orofacial cleft in Czechoslovakia. Incidence, genetics and prevention of cleft lip and palate over a 19-year period. **Journal Plast. Reconstr. Surg., Scand.**, V. 21, p. 19 – 25.
- THOMPSON, M.W., McINNES, R.R., WILLARD, H.F. Genética dos distúrbios com herança multifatorial. **Genética Médica**, 5ª edição. Guanabara Koogan, p.240-249, 1993.
- THOMSON, G. & BODMER, W. The genetic nalysis of HLA and disease associations. In: Dausset , J. & Svjegaard, A. (eds.). **HLA and Disease**. Munksgaard, Copenhagen, p. 84 – 93, 1977.
- TORCHINSKY, A.; FEIJN, A.; CARP, H. J. A.; TODER, V.; MHC-associated immunopotential affects the embryo response to teratogens. **Clin. Exp. Immunol.** V. 98, p. 513 - 519, 1994.
- TORRES, E. A. **Estudo de cossegração de genes do complexo HLA e genes de suscetibilidade a fissuras lábio - palatais**. Botucatu, Tese de Doutorado em Ciências Biológicas – UNESP, 1995.
- VAN DYKE, D. C.; GOLDMAN, A. S.; SPILMAN, R. S.; ZMIJEWSKI, C. M. Segregation of HLA in families with oral clefts: Evidence against linkage between isolated cleft palate and HLA. **American Journal of Medical Genetic.** V. 15, p. 85 - 88, 1983.

- VAN DYKE, D. C.; GOLDMAN, A. S.; SPILMAN, R. S.; ZMIJEWSKI, C. M. & OKA, S. W. Segregation of HLA in sibs with cleft lip or cleft palate: evidence against genetic linkage. **Cleft Palate J. V. 17**, p. 189 - 193, 1980.
- VINTINER, G. M.; LO, K. K.; HOLDER, S. E.; WINTER, R. M.; MALCOLM, S. Exclusion of candidate genes from a role in cleft lip with or without cleft palate: linkage and association studies. **Journal Medical Genetics. V. 30**, p. 773 - 778, 1993.
- WARD, R. E.; BIXLER, D.; JAMISON, P. L. Cephalometric evidence for a dominantly inherited predisposition to cleft lip-cleft palate in a Single large kindred. **American Journal of Medical Genetics**, v. 50, p. 57 - 63, 1994.
- WATANABE, T.; OHISHI, M. & TASHIRO, H. Population and family studies of HLA in japanese with cleft lip and cleft palate. **Cleft Palate Journal**, V. 21, n. 4, p. 293 - 300, 1984
- WOOLF, C. M.; WOOLF, R. M.; BROADBENT, T. R. A genetic study of cleft lip and palate in Utah, **American Journal Human Genetics**, v. 15, p. 209 - 215, 1963.
- WOOLF, C. M.; WOOLF, R. M. & BROADBENT, T. R.; Cleft lip and heredity. **Plast. Reconstr. Surg. V. 34**, p. 11 - 14, 1964.
- WYSZYNSKI, D. F.; MAESTRI, N.; MCINTOSH, I.; SMITH, E. A.; LEWANDA, A. F.; GARCIADDELGADO, C.; VINAGERASGUARNEROS, E.; WULFSBERG, E.; BEATY, T. H.; Evidence for an association between markers on chromosome 19Q and non-syndromic cleft lip with or without deft palate in two groups of multiplex families. **Human Genetics**, V. 99, p. 22 - 26, 1997a.

WYSZYNSKI, D. F.; DUFFY, D. L.; BEATY, T. H.; Maternal cigarette smoking and oral clefts - A meta-analysis. **Clefts Palate-Craniofacial Journal**, V. 34, p. 206 - 210, 1997b.

ANEXO I

FICHA DE ANAMNESE

**SECRETARIA DA SAÚDE DO MUNICÍPIO DE JOINVILLE
NÚCLEO DE PESQUISA E REABILITAÇÃO DE LESÕES LÁBIO-PALATAIS**

Prontuário _____ Maternidade _____ data ___/___/___

Entrevistador _____ Entrevistado _____

Suspeita _____

I- IDENTIFICAÇÃO

PACIENTE..... data nasc..... idade.....
sexo..... grupo étnico naturalidade..... UF.....
PAI.....
data nasc..... grupo étnico..... naturalidade.....
Profissão..... local de trabalho.....
MÃE.....
data nasc..... grupo étnico..... naturalidade.....
Profissão..... local de trabalho.....
End. residencial.....
fone..... tempo de moradia.....
End. p/contato.....
Obs:.....

II- Antecedentes maternos (período entre dois meses antes de engravidar e dois primeiros meses de gestação).

enfermidades agudas
catapora (varicela), cachumba, choque anafilático, escarlatina, gripe, hepatite, rubéola, etc.
enfermidades crônicas.....
asma, bronquite, câncer, enfisema pulmonar, cirrose hepática, diabete, insuficiência cardíaca, etc.
imunizações.....
vacina anti-difétrica, anti-rubéola, anti-variólica, anti-tetânica, BCG, etc
exposições à radiações.....
radiografia dental, radiografia abdominal, outras radiografias.
traumatismo..... choque elétrico.....
tratamento para engravidar?..... medicamento.....
outras.....

ANTES/DURANTE A GESTAÇÃO (especificar o mês)

vitaminas..... anticoncepcional.....
analgésicos..... cigarros/dia.....
tranquilizantes..... anti-convulsivante.....
hormônios..... saunas.....
anorexígeno..... susto.....
álcool..... edema.....
agrotóxicos..... hemorragia.....
anti-eméticos..... processo febril.....
antibióticos..... contágio c/doenças infecciosas.....
corticóides..... outros.....
OBS:.....

anti-eméticos - medicação para vômitos.

anorexígeno - diminuição ou falta de apetite.

III- ANTECEDENTES PATERNOS

Enfermidades crónicas.....
agentes químicos.....
exposições à radiações.....

IV- CONDIÇÕES GESTACIONAIS

Início dos movimentos fetais.....
Intensidade duração da gestação.....

V- CONDIÇÕES DE NASCIMENTO

Tipo de parto: hospitalar domiciliar
 espontâneo cesárea fórceps outros

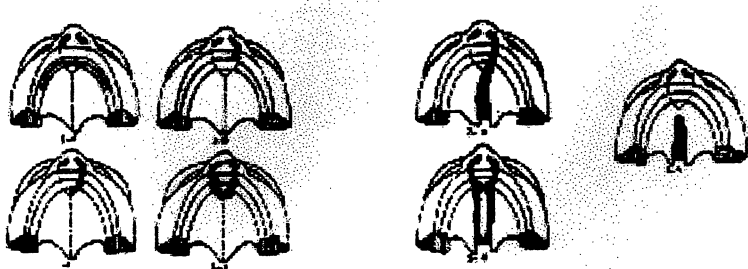
Aspectos gerais da criança ao nascimento:
peso..... comprimento..... choro..... PC..... APGAR.....
cianose.....

ORDEM DE NASCIMENTO:

	AB*/NM/NV	NOME	SEXO	IDADE	OBS
1)					
2)					
3)					
4)					
5)					
6)					

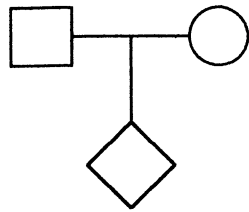
* AB= aborto; NM= natimorto; NV= nativo

Características do probando

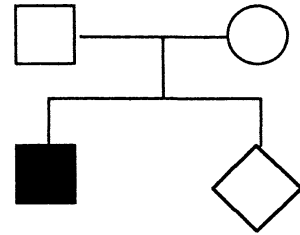


ANEXO II
RISCO DE RECORRÊNCIA

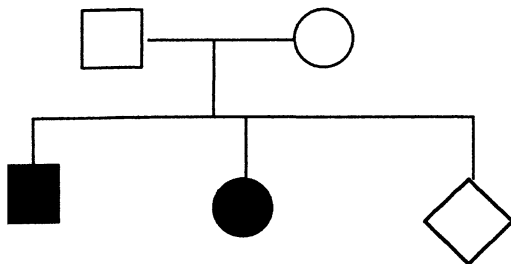
Risco de recorrência para Fissura Lábio-Palatal



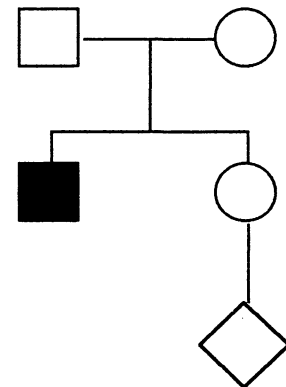
0,1%



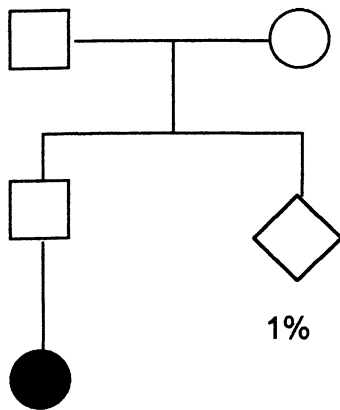
4%



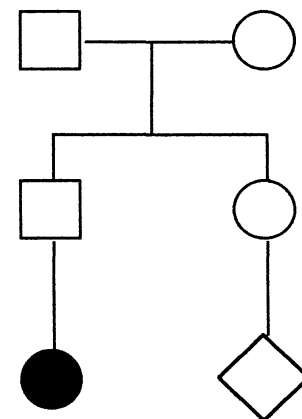
9%



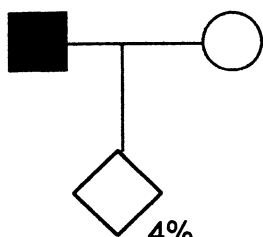
1%



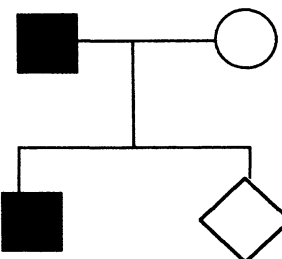
1%



0,5%



4%



15%

ANEXO III

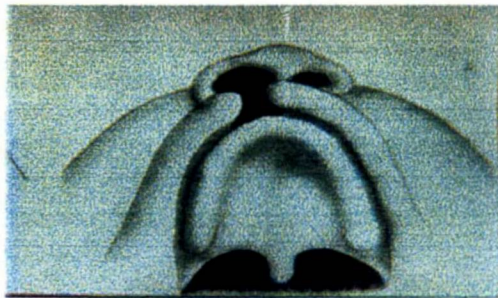
ÁREAS – $\frac{1}{2}(1 + \alpha)$ DA CURVA NORMAL EM TERMOS DE
DESVIOS REDUZIDOS

ANEXO IV

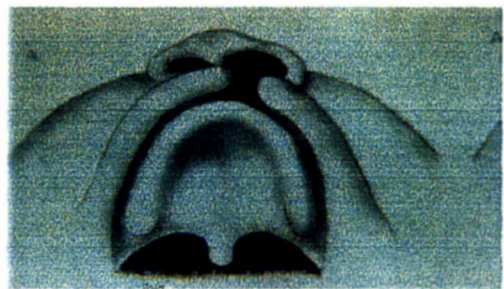
**LADO AFETADO PELAS FISSURAS
PRÉ E TRANS,
ESTUDADAS NESTE TRABALHO**

Lado afetado pelas fissuras TRANS e PRÉ, estudadas neste trabalho.

Pré-forame direita



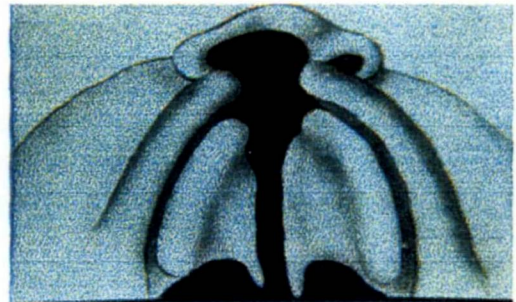
Pré-forame esquerda



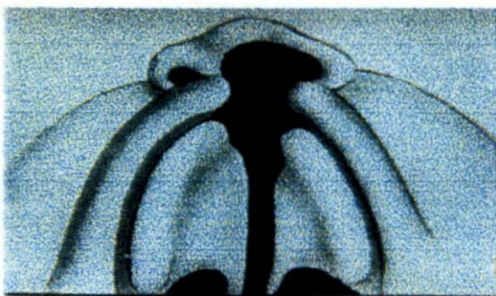
Pré-forame bilateral



Transforame incisivo direito



Transforame incisivo esquerdo



Transforame incisivo bilateral

