**FISSURAS LÁBIO-PALATAIS:
ESTUDO CASO-CONTROLE DE FATORES DE RISCO**

Leonor de Castro Monteiro Loffredo

Tese apresentada à Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, Departamento de Epidemiologia, para obtenção do título de Doutor em Saúde Pública.

SÃO PAULO

1990

FISSURAS LÁBIO-PALATAIS:
ESTUDO CASO-CONTROLE DE FATORES DE RISCO

LEONOR DE CASTRO MONTEIRO LOFFREDO

ASH

Tese apresentada à Faculdade de
Saúde Pública da Universidade
de São Paulo, Departamento de
Epidemiologia, para obtenção do
título de Doutor em Saúde Pú-
blica

Orientador:

Prof. Dr. JOSÉ MARIA PACHECO DE SOUZA

SÃO PAULO
1990

AD FRANCISCO

Este trabalho foi fruto da conjugação de esforços de varias pessoas, a quem, sinceramente,

AGRADEÇO:

Em primeiro lugar, ao Professor JOSÉ MARIA PACHECO DE SOUZA, meu orientador de tese e, mais que isso, lúcido guia e apoio seguro em todas as minhas fases de estudo nesta Universidade.

Ao Professor JOÃO YUNES, que desempenhou papel decisivo para meu ingresso no curso de Pós-Graduação, abrigando-me sob sua orientação, na fase de obtenção de créditos.

Aos Professores ANTONIO RUFFINO NETO e SABINA LÉA DAVIDSON GOTLIEB, pela participação na elaboração do projeto e pela leitura crítica deste trabalho.

Ao Professor JOSÉ ALBERTO DE SOUZA FREITAS, Superintendente do Hospital de Pesquisa e Reabilitação de Lesões Lábio-Palatais, da USP, pela especial atenção no levantamento de casos junto a essa Instituição.

Ao Professor EDMUNDO JUAREZ, pelas considerações feitas quanto à metodologia a ser utilizada e pela indicação de entrevistadoras para aplicação de questionários aos controles.

Aos Professores ROQUE MONTELEONE, EUCLIDES AYRES DE CASTILHO, MARIA LÚCIA DE MOURA SILVA SOBOLL, MARIA DO CARMO COSTA VASCONCELLOS, ELCIO MARCANTONIO, FAUSTO GABRIELLI, VALTER CURI RODRIGUES, HAROLDO WILSON MOREIRA e MARIA JACIRA SIMÕES, pelas sugestões.

Ao analista de sistemas NIKOLAS LOCHAGIN, pela participação em todas as fases do processamento de dados.

Ao engenheiro FRANCISCO LOFFREDO NETO, pela orientação quanto ao procedimento para conversão da moeda.

À Professora LÚCIA HELENA DE MOURA NEVES, que muito me ajudou, assumindo as aulas do curso de Bioestatística e Metodologia Científica.

Ao Professor ANTONIO LUIZ RODRIGUES JUNIOR, pela colaboração na revisão.

Às entrevistadoras WILZA CARLA SPIRI, SÔNIA MARIA SANTOS SOMENZARI, SILVANA LUPATELLI e MARTA INENAME, que aplicaram os questionários com competência e dedicação, possibilitando a realização dessa pesquisa.

À bibliotecária MARIA HELENA MATSUMOTO KOMASTI pela orientação dada quanto às referências bibliográficas.

À GISELDA APARECIDA BOTARI, secretária excelente que se dedicou a um trabalho que, para ela, era voluntário.

Para a realização deste trabalho contribuíram também as seguintes instituições:

A Faculdade de Odontologia de Araraquara - UNESP, que me ofereceu condições institucionais para dedicação à pesquisa, e à qual agradeço nas pessoas de seu Diretor, Professor TATSUKO SAKIMA, de seu Vice-Diretor, Professor LUIS ROBERTO DE TOLDO RAMALHO e do Chefe de seu Departamento de Odontologia Social, Professor LUIZ ANTONIO SAMPAIO.

A Faculdade de Saúde Pública, que me destinou uma bolsa para obtenção de periódicos de interesse junto à Biblioteca.

Ao Programa Institucional de Capacitação Docente (PICD), pela bolsa de estudos oferecida para obtenção de créditos.

A FUNDUNESP (Proc. nº 274/88), que financiou o levantamento de campo.

RESUMO

As fissuras orais integram dois grupos segundo origens etiológicas distintas, quais sejam, fissuras labiais ou lábio-palatais e fissuras palatais.

Realizou-se um estudo tipo caso-controle, com 450 casos e 450 controles, sendo que, entre os casos, 354 eram portadores de fissura labial ou lábio-palatina e 96 de fissura palatina.

A fim de se estudar a associação entre fissuras orais e possíveis fatores de risco, foram objeto de análise as variáveis: local de moradia da mãe nos quatro primeiros meses de gestação (urbana/rural), poluição, aplicação de pesticida e herbicida na lavoura, doenças nos pais, doenças na mãe nos quatro primeiros meses de gestação, ingestão medicamentosa nesse período, hereditariedade, tabagismo, consumo de bebida alcoólica e exposição a raio-X durante a gestação ou um ano antes.

Foram estimados os riscos relativos (RR), segundo cada variável, por ponto e por intervalo de 95% de confiança. Empregou-se análise multivariada, adotando-se o procedimento de máxima verossimilhança incondicional, para cada tipo de fissura.

As variáveis hereditariedade (RR = 4,96), epilepsia na mãe (RR = 2,39) e ingestão de anti-inflamatório (RR = 2,59) são fatores de risco para fissuras labiais ou lábio-palatais.

As variáveis hereditariedade (RR = 2,82) e poluição (RR = 2,58) são fatores de risco para fissuras palatinas.

SUMMARY

There are two groups of clefts which differ in their etiology, namely the group with cleft lip with or without cleft palate and the group of cleft palate isolated.

This study refers to a case-control analysis, with 450 cases and 450 controls. Among the cases, 354 have cleft lip with or without cleft palate and 96 have cleft palate.

In order to study the association between oral clefts and possible risk factors, the analysed variables were: place of mother's residence (urban/rural); pollution; parents's diseases, mother's diseases during the first four months of pregnancy, intake of drugs related to this period, heredity, smoking habits, alcohol consumption and X-ray examinations during pregnancy or X-ray examinations prior to pregnancy.

It was estimated the relative risks (RR), for each variable by point and by 95% of confidence interval. It was applied multivariate analysis, for unconditional maximum likelihood procedure, according to each type of cleft.

Related to cleft lip with or without cleft palate, the risk factors are heredity (RR = 4,96), epilepsy in the mother (RR = 2,39) and drug intake as anti-inflammatory in the first four months of pregnancy (RR = 2,59).

Related to cleft palate, the risk factors are heredity (RR = 2,82) and pollution (RR = 2,58).

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVO	20
3. MATERIAL E MÉTODO	21
3.1 - Casos	21
3.2 - Controles	22
3.3 - Formulário..	24
3.4 - Variáveis estudadas	26
3.5 - Análise estatística	27
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
4.1 - Caracterização da amostra	31
4.2 - Fatores de risco	41
4.3 - Considerações gerais	59

5. CONCLUSÕES	62

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63

ANEXOS

- ANEXO I - FORMULÁRIO - FISSURAS LÁBIO-PALATAIS: FATORES DE RISCO	76
- ANEXO II - MANUAL PARA APLICAÇÃO DO FORMULÁRIO	86
- ANEXO III - CONVERSÃO DA RENDA PER CAPITA	93
- ANEXO IV - TABELAS DE CONTINGÊNCIA PARA FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA	94
- ANEXO V - TABELAS DE CONTINGÊNCIA PARA FISSURA PALATINA	112

FISSURAS LÁBIO-PALATAIS: ESTUDO CASO-CONTROLE DE FATORES DE RISCO

1 - INTRODUÇÃO

As fissuras lábio-palatais são anomalias congênitas que se originam em períodos iniciais do desenvolvimento embrionário ^{11, 40} e podem ocorrer como transtornos isolados ou associados a outras anomalias ^{39, 60} de maior ou menor gravidade.

Morfologicamente ⁶ existem três tipos de fissuras: de lábio, de lábio e céuado e de céuado, os quais integram dois grupos de fissuras segundo origens etiológicas distintas ^{63, 78}, a saber:

- Fissura de lábio ou lábio-palatina, também denominada de fenda de lábio (ou lábio leporino) ou fenda lábio-palatina, que é resultante da falta de fusão dos processos nasais da proeminência frontal com o processo maxilar, por volta da 7ª. semana do desenvolvimento embrionário. As fissuras de lábio podem ser unilaterais ou bilaterais,
- Fissura de céuado, também conhecida por fenda palatina ou céuado fendido, originária da falha da união na linha mediana de processos bilaterais independentes do maxilar, por volta da 12ª. semana de vida intra-uterina.

Estas malformações, como transtornos isolados, exercem influência na vida do portador, pois o céuado fendido

provoca defeitos de fonação e deglutição, o lábio fendido desfigura, sendo que esses fatores levam a efeitos psicológicos e sociais negativos.

Para o entendimento da instalação das fissuras, é de interesse observar o desenvolvimento do embrião de 10 semanas, em corte frontal (Fig. 1) ³⁸.

Fig. 1 - A, Corte frontal da cabeça de um embrião de 10 semanas. As duas cristas palatinas fundiram-se entre si e com o septo nasal. B, Teto ventral do palato. O forâmen incisivo marca o ponto onde ocorreu a fusão entre o palato primitivo e o secundário.

LANGMAN ³⁸ sugeriu que "o forâmen incisivo deve ser considerado como um ponto de referência entre as malformações anteriores e posteriores. Aquelas que ocorressem anteriormente ao forâmen incisivo, estariam baseadas na falta de uma invasão adequada de mesoderma no sulco que ocorre entre a crista nasomedial

e as saliências maxilares, e incluiriam o lábio leporino lateral, o maxilar superior fendido e a fissura entre os pálatos primário e secundário (Fig. 2 B, C, D). Aquelas anomalias que ficassem posteriormente ao forâmen incisivo, seriam causadas por uma ausência de fusão das cristas palatinas e incluiriam o palato (secundário) fendido e a úvula fendida (Fig. 2 E). Uma terceira categoria seria formada pela combinação de fissuras que ocorrem tanto adiante, como atrás do forâmen incisivo (Fig. 2 F). "Obtém-se a forma mais completa de fissura quando a fenda palatina ocorre em conjunto com o lábio-leporino bilateral.

Fig. 2 - Vista ventral do palato, gengivas, lábio e nariz. A , Normal. B , Lábio leporino unilateral estendendo-se ao nariz. C , lábio leporino unilateral interessando o lábio, e maxila e estendendo-se ao forâmen incisivo. D, Lábio leporino bilateral interessando o lábio e a maxila. E , Fendidura palatina simples. F, Fendidura palatina combinada com lábio leporino unilateral.

A diferença entre as fissuras de lábio (ou lábio-palatina) e de céu da boca foi primeiramente descrita por FOGH-ANDERSEN, em 1942, citado por SAXÉN ⁶⁶, que realizou um estudo epidemiológico e verificou que descendentes de pacientes com fissura de lábio ou lábio-palatina tinham uma frequência maior de fissura de lábio ou lábio-palatina, mas não de fissura palatina, e vice-versa.

Mais tarde, foi sugerido que as fissuras de lábio e/ou céu da boca também diferiam em sua etiologia com relação a fatores genéticos e ambientais ^{19, 40, 50}. Assim, observaram uma história familiar positiva de maior frequência de portadores de fissura de lábio ou lábio-palatina do que de céu da boca e fizeram referência à hereditariedade da fissura de lábio ou lábio-palatina. Quanto aos fatores ambientais, sugeriram que poderiam desempenhar papel importante no aparecimento da fissura palatina. Entre os fatores etiológicos para as fissuras, FOGH-ANDERSEN ¹⁹ considera a hereditariedade como o mais importante, sendo responsável por 40 - 50% das fissuras labiais ou lábio-palatais e por 20 - 25% das fissuras palatais.

A maioria dos casos de fissuras tem o padrão de herança multifatorial, com a interação de fatores genéticos e ambientais ^{14, 21, 45}. Os restantes estão associados a um gene mutante específico, a alterações cromossômicas ou a agentes ambientais específicos ^{21, 78}.

Dados sobre a frequência desta anomalia têm como fontes principais os hospitais e clínicas especializadas no tratamento ^{1, 50}, certidões de nascimento ^{28, 29, 30, 46, 50, 80} e materni-

dades 10, 50, 69. Em relação às certidões de nascimento, uma investigação indicou que quanto mais severa a lesão, mais completo era o relato e, à medida que as lesões eram de menor gravidade, o relato trazia problemas ao pesquisador, dada a falta de informações completas 46.

O primeiro pesquisador a se preocupar com a prevalência das fissuras orais foi o russo FROBELIUS, citado por FOGH-ANDERSEN 18, sendo que, para o período de 1833 a 1864, analisou 180 000 crianças de um hospital de St. Petersburg e encontrou 118 portadores, o que resultou na relação afetado: normal de 1:1525 ou numa prevalência de 0,7 por 1000 crianças.

A fim de verificar a tendência da anomalia na Dinamarca, FOGH-ANDERSEN 18 encontrou, para os quinquênios correspondentes ao nascimento da criança, 1938-42, 1943-47, 1948-52 e 1953-57, índices de pacientes operados por 1000 nascidos vivos de, respectivamente, 1,31, 1,37, 1,46 e 1,64. Assim, para o período de estudo, houve um aumento na prevalência da doença e o autor sugeriu que alguns aspectos deveriam ser analisados, tais como a queda da mortalidade pós-natal e a diminuição do número de óbitos operatórios. Acrescentou que a acentuada melhora dos resultados operatórios resultariam numa vida normal para o paciente e conseqüente aumento da hereditariedade como fator etiológico. O autor menciona que na Dinamarca, em 1939, a proporção de fissuras para nascimentos foi de 1:665, resultando a prevalência de 1,50 para 1000 nascimentos e de 1,45 para 1000 nascidos vivos. Analisando especificamente as fissuras palatinas, verificou-se o aumento de sua freqüência na Dinamarca no período de 1940 a 1971, sen-

do, respectivamente, 0,28 e 0,51 por 1000 nascimentos ⁷¹.

Levantamento da ocorrência das lesões lábio-palatinas, segundo revisão da literatura por SESGIN & STARK ⁶⁹, assinalou a maior ocorrência no Hawai, em 1940, numa proporção de 1:550, ou seja, 1,82 por 1000 e a mais baixa ocorrência na Inglaterra, no London Hospital, em 1908, correspondendo a 1:1742, ou seja, 0,57 por 1000.

KNOX e BRAITHWAITE ³⁶ procuraram avaliar a prevalência das fissuras na Inglaterra, para os condados de Northumberland e Durham, no período de 1949 a 1959. Para este período, obtiveram os registros hospitalares de 404 124 nascimentos, encontrando 574 fissurados, resultando o coeficiente de 1,42 por 1000 nascidos vivos.

LECK ⁴⁰ realizou estudo em Birmingham - Inglaterra, no período de 1950 a 1960 e encontrou prevalência de 0,60 por 1000 nascimentos para fissura palatina e de 1,20 por 1000 nascimentos para fissura labial ou lábio-palatina.

GREENE ²⁸ analisou 3 578 438 certidões de nascimento para a Califórnia, Hawai, Pensilvânia e Wiscosin, referentes ao período de 1956 a 1960 e observou o coeficiente de 1,24 por 1000 nascidos vivos, sendo mais alto no Hawai, de 1,50 por 1000 e mais baixo na Pensilvânia, correspondendo a 1,16 por 1000.

Em Montana, E.U.A., TRESTVEN ⁷⁹ fez um levantamento de 7461 crianças indígenas no período de 1956 a 1961, inclusive, encontrando 27 portadores de fendas, numa proporção 1:276, ou seja, 3,62 por 1000, a maior prevalência observada em todo o mun-

do. Em relação às crianças não-indígenas, a prevalência foi de 1,72 por 1000, pois entre as 115 402 crianças examinadas, 198 eram afetadas. O autor chama a atenção para a necessidade de verificação de diferenças culturais entre as duas populações.

MILHAM ⁴⁸ analisou 79 536 crianças nascidas em três hospitais do norte do Estado de Nova York, na década de 1950 a 1960, tendo encontrado 143 casos, resultando uma prevalência de 1,80 por 1000 nascidas vivas, ou seja, 1:556.

OLIN ⁵⁹ obteve, para os anos de 1945, 1951 e 1961, as seguintes prevalências de fendas por número total de nascimentos, no estado de Iowa - E.U.A., 0,83 por 1000, 1,36 por 1000 e 1,43 por 1000, respectivamente. O autor relata que as discrepâncias nas prevalências não refletem diferença, mas variação no método de coleta de dados nos diversos anos.

MOLLER ⁵⁰ estudou a prevalência de fissuras lábio-palatais segundo diferentes fontes de informação - certidão de nascimento, prontuários de maternidades e de clínicas especializadas - na Islândia, no período de 1956 a 1962, encontrando a taxa de 1,94 por 1000.

Em 1965, estudo sobre a prevalência de fissuras na Jamaica, onde 90% da população da ilha é de negros ou de negros miscigenados, revelou uma taxa de 1:1887 nascimentos, ou seja, 0,53 por 1000 ⁴⁹. Segundo o autor, os fatores contributórios para essa baixa prevalência são infanticídio nas tribos africanas e escolha dos escravos para importação ⁴⁹.

Na Noruega, em 1967, foi introduzido o modelo de registro médico de nascimentos, incluindo malformações congênitas

nos nascidos vivos ¹. Para o período de 1967 a 1974, já estando as fissuras registradas nos prontuários médicos, foi estimada a prevalência destas anomalias, para a Noruega, em 2,08 por 1000 nascidos vivos, assim distribuídas: 1,43 por 1000 para fissura lábio-palatina e 0,65 por 1000 para fissura palatina. Outro estudo mostrou que, para o período de 1967 a 1969, a prevalência média anual era de 1,8 por 1000 e a partir de 1969 houve um decréscimo gradativo deste coeficiente, atingindo 1,60 por 1000 em 1972, elevando-se para 2,0 por 1000, em 1973 ⁵.

Na França ⁶, foram estudados 126 087 nascimentos e encontrou-se 104 portadores de fissura lábio-palatina e 44 de fissura palatina, excluídas as malformações sindrômicas, resultando as prevalências de, respectivamente, 0,82 por 1000 e 0,35 por 1000. Ao serem excluídos os nati-mortos, restaram 124 356 nascidos-vivos e o número de portadores de fissura lábio-palatina foi de 102, não se alterando o número de portadores de fenda palatina, tendo as respectivas prevalências permanecido iguais. BONAITI et al ⁶ comentam que a freqüência de fissuras, particularmente as de lábio e/ou pálato é menor na França do que nos outros países europeus.

SAXÉN ⁶⁵, em 1974, analisando resultados de estudos epidemiológicos existentes, encontrou uma prevalência na Finlândia que julgou "alta", variando de 1,66 por 1000 a 1,71 por 1000.

GOMBOS ²⁶ estudou a prevalência de fissuras em Nápoles, na Itália, no quinquênio 1975-79 e num total de 177 996 nascimentos encontrou 64 fissurados, ou seja 0,36 por 1000, sendo

que a incidência anual variou de 0,20 por 1000 (1975) a 0,54 por 1000 (1979).

A prevalência de fissurados numa revisão de 43 649 prontuários de recém-nascidos numa maternidade de Camaguey, Cuba, para os anos de 1975, 1976, 1977, 1978 e 1979 foi de, respectivamente, 0,80 por 1000, 0,35 por 1000, 0,33 por 1000, 0,33 por 1000 e 1,14 por 1000 ⁴².

Estudo realizado na população negra da África do Sul, com análise retrospectiva de 29 633 prontuários médicos de nascimentos ocorridos no Baragwanath Hospital, em Johannesburg, no período de janeiro/76 a dezembro/77, encontrou 9 fissurados, ou seja, 0,30 por 1000 ³⁷. Este coeficiente foi similar ao referente à raça negra de Pretoria (0,10 por 1000 nascimentos) durante estudo conduzido por STEVENSON et al ⁷⁶ em 1966, que observou, para Uganda, coeficiente de 1,45 por 1000 nascimentos, mostrando que a situação dos grupos negros de região mais ao norte da África não é a mesma.

IREGBULEM ³³ examinou 21 624 crianças nascidas na Nigéria, no "The University of Nigeria Teaching Hospital"-Enugu, no período de 1976 a 1980 e encontrou 8 casos de fissuras lábio-palatinas, resultando numa prevalência de 1:2 703 nascidos vivos (0,48 por 1000). Sugeriu que alguns fatores poderiam estar subestimando o número de fissurados, assim como a mortalidade perinatal por desnutrição, morbidade e infanticídio. Acrescentou que a incidência de casamentos consanguíneos é bastante baixa entre nigerianos e a frequência maior de fissurados observada entre negros americanos poderia estar associada à maior intensidade de

casamentos miscigenados, bem como ausência de infanticídios e mortalidade perinatal mais baixa ³³. Posteriormente, em 1985, ADEKEYE ² realizou estudo de fissurados, independentemente da faixa etária dos portadores, e comentou não ser possível obter a exata prevalência da anomalia na Nigéria, porque nascimentos e óbitos não são registrados de maneira adequada e o fato das lesões mais severas levarem à sobrevida baixa compromete a comparação das diferenças encontradas em outros países, quanto a atributos como sexo, etnia, tipo de fissura e outros.

Na Austrália, as fissuras orais integram o grupo das anomalias mais prevalentes, cuja frequência é de 1,71 por 1000 nascidos vivos, em 1982 e 1983 ⁹.

A prevalência da anomalia entre os japoneses foi calculada a partir de informações a respeito de 40 304 nascidos vivos durante 1982, representando 49,2% do total de nascidos vivos em Aichi Prefecture. O coeficiente observado foi de 2,06 por 1000 nascidos vivos ⁵⁶.

MORRISON et al ⁵² encontraram para a população de Western Cape-África, no ano de 1983, os seguintes coeficientes por 1000 nascimentos, para brancos, "coloureds" e negros: 0,59, 1,40 e 0,32, respectivamente. Entre negros, a prevalência é baixa e próxima à encontrada para os negros da Nigéria ³³. O autor ⁵² comenta que os brancos da África do Sul apresentam prevalência baixa, quando comparada com a de brancos de qualquer outra parte do mundo.

Quanto ao tipo de fissura, foi feita a tabela 1, tendo como fonte pesquisas anteriormente conduzidas.

TABELA 1 - DISTRIBUIÇÃO DAS FISSURAS SEGUNDO O TIPO E PAÍSES SELECIONADOS.

PAÍS	TIPO		REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA
	LÁBIO ou LÁBIO E PÁLATO (%)	PÁLATO (%)	
DINAMARCA	79,7	20,3	27
NIGÉRIA	81,0	19,0	33
NORUEGA	68,6	31,4	1
SUÉCIA	69,1	30,9	61
ISLÂNDIA	68,7	31,3	50
JAPÃO	78,8	21,2	56
FINLÂNDIA	43,0	57,0	61

Observa-se, pela tabela 1, que apenas na Finlândia existe maior proporção de fissuras referentes ao palato (57%). A esse respeito, SAXÉN ⁶⁷ sugeriu que características morfológicas distintas na população da Finlândia poderiam estar associadas à susceptibilidade à fissura palatina. RINTALA ⁶¹ afirmou que embora as prevalências nos diferentes países escandinavos sejam semelhantes, variando de 1,76 a 2,16 por 1000 nascidos vivos, existe diferença nas proporções de fissura lábio-palatina e palatina, sendo a primeira responsável por mais de 68% das fissuras na Dinamarca, Suécia, Islândia e Noruega.

Quanto ao comportamento das fissuras segundo etnia, foi construída a tabela 2.

TABELA 2 - PREVALÊNCIA DE FISSURAS LÁBIO-PALATAIS, SEGUNDO ETNIA E PAÍS.

ETNIA	PREVALÊNCIA	PAÍS	DATA	REFERÊNCIA
	(POR 1000)			BIBLIOGRÁFICA
MONGOL	2,68	Japão	1958	57
	2,06	Japão	1982	56
CAUCASÓIDE	1,30	Inglaterra	1953	43
	2,00	Dinamarca	1971	21
NEGRÓIDE	0,23 a 0,71	E.U.A.	1963	3
	0,53	Jamaica	1965	49
	0,37	Nigéria	1981	34
	0,32	Africa do Sul	1985	52

A tabela 2 mostra prevalência mais baixa na raça negróide, alta entre os mongóis e intermediária entre os caucasóides. Pesquisa desenvolvida nos E.U.A. - North Carolina, em grupos raciais, relata desconhecer as razões para o número reduzido de fissurados entre os negros, sugerindo que poderiam estar

relacionadas com o processo de seleção de escravos africanos, sendo que um número reduzido de pessoas com fissuras atravessaria o Atlântico, resultando, portanto, em menor carga genética para as fissuras ⁵³. Segundo MORRISON et al ⁵², as populações com características caucasóides da África do Sul apresentam prevalência de fissura (1:1700) mais baixa do que a citada em pesquisas entre caucasóides de outras partes do mundo ^{21, 43}. Entre os mongóis, fatores relacionados à cultura e a aspectos biológicos poderiam desempenhar papel importante no estudo da etiologia das fissuras, tais como:

- consangüinidade - população confinada em aldeias, ocorrendo casamento entre parentes e
- radiação ionizante da bomba atômica, pois o Japão apresenta a maior prevalência de fissuras e de malformações em geral.

Quanto à consangüinidade, TANAKA ⁷⁷ encontrou 2,7% de casamentos consangüíneos entre pais de fissurados de lábio e/ou palato, quando realizou estudo epidemiológico em Hokkaido, Japão. CHUNG & KAU ¹² observaram diferenças raciais quanto a medidas cefalométricas e prevalência de fissuras lábio-palatais, sugerindo atenção para o embasamento morfológico em estudos de fissuras.

Quando se distribuem as fissuras segundo tipos, lábio ou lábio/palato e palato, o comportamento, segundo etnia, é semelhante ao observado para as fissuras em geral, como mostra a tabela 3:

TABELA 3 - PREVALÊNCIA (POR 1000 NASCIDOS VIVOS) DAS FISSURAS DE LÁBIO OU LÁBIO-PALATINA E FISSURA PALATINA, SEGUNDO ETNIA.

ETNIA	FISSURA		REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA
	LÁBIO ou LÁBIO e PÁLATO	PÁLATO	
MONGOL	2,13	0,55	57
CAUCASÓIDE	1,34	0,48	13
NEGRÓIDE	0,41	0,41	13

Segundo FRASER ²², a fissura palatina é mais rara do que a fissura labial ou lábio-palatina, assumindo a prevalência de 0,36 por 1000 na Califórnia - EUA, 0,49 por 1000 na Dinamarca e 0,43 por 1000 na Inglaterra. Estudo epidemiológico realizado no Canadá ⁸¹, no período de 1964 a 77 encontrou prevalência média anual de 0,46 por 1000 para fissura palatina e 1,05 por 1000 para fissura labial ou lábio-palatal.

Quanto à distribuição por sexo, existe uma predominância do sexo masculino ^{6, 43, 61} para as fissuras de lábio e/ou palato, podendo variar de 60 a 80% ²². Na Inglaterra, 65,3% dos portadores eram do sexo masculino e 34,7% eram do sexo feminino ³⁶. FRASER ²² afirma que desconhece a razão desta ocorrência, mas poderia corroborar para ela o fato de existirem diferenças no padrão de desenvolvimento da face nos embriões masculinos e femi-

ninos ²². MESKIN et al ⁴⁷ comentam que, em um dado momento gestacional, o embrião masculino poderia apresentar morfogênese palatina diferente do feminino. Estudo sobre a diferença das prevalências nos dois sexos observa que o palato secundário no embrião masculino humano se fecha com maior rapidez do que no feminino ⁷. Na Noruega, ao serem analisados 1073 casos de fissuras de lábio e/ou palato, verificou-se que 59% eram do sexo masculino e 41% do sexo feminino ¹. A fissura palatina é mais freqüente no sexo feminino do que no masculino, na razão 3:2 ^{22, 43}. Para a Inglaterra, 41% referiu-se ao sexo masculino e 59% ao feminino ^{36, 43}. Segundo estudo conduzido pelo EUROCAT em 17 centros europeus, a fissura palatina apresentou discreto excesso de proporção no sexo feminino, sendo de 53% e a fissura lábio-palatina apresentou 62% de casos do sexo masculino ¹⁶.

Quanto à variação sazonal, alguns estudos mostraram não existir variação consistente na freqüência das lesões em relação às estações do ano ^{22, 36, 55, 77}. Estudo conduzido em São Francisco -EUA, mostrou que nos meses de novembro a março, período qualificado pelo autor de verão "quente" ao inverno "moderado", a prevalência de fissurados aumentava em relação à média ⁸⁰.

Quanto à classe social, não se verificou diferença nas freqüências das fissuras nas diversas classes sociais, sugerindo que fatores referentes à desnutrição e doenças infecciosas não sejam fatores causais destas anomalias ²².

Quanto à idade dos pais, WOOLF ⁸² relatou associação entre fissura lábio-palatina e idade dos pais, sendo esta associação inexistente para fissura palatina. Estudo realizado na

Austrália mostrou que a idade materna média de 176 controles foi de 26,96 anos e de 89 casos foi de 25,67 anos, diferença não-significativa, segundo BURMAN ⁹.

Outras possíveis associações com as fissuras foram estudadas em relação ao peso ao nascer ^{3, 15}, idade gestacional ¹⁷, ingestão de drogas nos quatro primeiros meses de gestação ^{25, 64, 72}, especialmente de anticonvulsivantes, presença de outras malformações ^{1, 9, 15, 28}, procedência ⁹, ocupação paterna ⁹, alcoolismo ^{9, 67} e tabagismo ^{9, 65}.

Em relação ao peso ao nascer, verificou-se ser similar para crianças fissuradas e controles ³, com exceção para meninas portadoras de fissuras palatina, que foi significantemente menor, observação feita anteriormente por FRASER & CALNAN ²³. Quanto à idade gestacional, existiu diferença significativa entre o número de fissurados de palato e de controles, nascidos antes de 31 semanas de gestação ¹⁷.

Quanto à ingestão de medicamentos, SHAPIRO et al ⁷⁰ observaram que mães epiléticas apresentam frequência maior de crianças malformadas do que mães não-epiléticas, com risco relativo de 1,6. Comentaram que a epilepsia e não o medicamento foi responsável pelo risco aumentado, observação feita também por BONAITI ⁶ e contestada por FRASER ²¹. Estudo realizado na Itália estimou o risco relativo de 1,87, sendo as fissuras e outros defeitos congênitos mais frequentes do que o esperado entre recém-nascidos de mães epiléticas ⁴, acrescentando que a epilepsia materna com ou sem tratamento está associada à frequência de fissuras. Segundo BERTOLINI ⁴, muitas dificuldades se apresentam em estudos

da relação entre epilepsia, drogas anticonvulsivantes e anomalias, tais como:

- o número reduzido de epiléticos (1,2 a 7,7 por 1000 mulheres grávidas) e o número raro de anomalias congênitas (2 a 3 por 1000 nascimentos), indicando que grandes populações precisariam ser investigadas e
- distinção do papel das drogas e da própria epilepsia e de outros fatores associados à epilepsia. Além disto, o tratamento inclui mais de uma droga, e a comparação entre tratamentos é dificultada pela baixa frequência de pacientes tratados e pela diferença entre tipos de epilepsia.

Nos EUA, pesquisa realizada com 278 mães de crianças malformadas mostrou que a ingestão de "Diazepan" no primeiro trimestre de gestação foi quatro vezes mais freqüente em mães de portadores de fissuras do que em mães de crianças com outras deformidades ⁶². Em relação à ingestão de medicamentos, SLONE et al ⁷² comentam a complexidade da interpretação de possível associação mesmo que seja estatisticamente significante. Outro estudo, realizado por GOLDING et al ²⁵, comparou duas drogas anti-eméticas, "Avomine" e "Debendox", encontrando associação entre esse último medicamento e fissura ²⁵.

Estudos experimentais procuraram contribuir para o entendimento dos mecanismos do desenvolvimento facial e suas falhas, embora seus resultados não possam ser inferidos diretamente para o ser humano. Investigação em camundongas verificou que a administração de cortisona na fase gestacional gerava filhotes portadores de fissura palatina ³¹. Achados semelhantes acrescen-

tam que a prevalência de fissura palatina varia de acordo com a constituição do camundongo, dose de cortisona ministrada e o estágio gestacional correspondente ^{24, 36}. Outros teratogênicos que causaram fissuras de pálate em animais foram radiação ^{8, 32} e poluentes ambientais ³⁴.

Quanto à procedência, estudo realizado na Austrália mostrou que o coeficiente de fissurados é 2,5 vezes maior na área rural do que na urbana, o que não foi verificado quando se considerou todas as outras anomalias congênicas ⁹.

Alguns autores têm-se preocupado com o número de fissurados entre filhos de trabalhadores da lavoura ^{9, 28}. Burman comentou que a proporção de pais de fissurados que trabalhavam na lavoura era maior do que o esperado, porém não divulgou o respectivo valor ⁹.

Malformações congênicas associadas foram encontradas em 52% dos portadores de fissuras palatinas e em 21% dos portadores de fissuras de lábio ou lábio-palatina ⁹.

Quanto ao tabagismo, BURMAN ⁹ encontrou 34% de mães fumantes no grupo controle e 35% no grupo de casos, porém ao se dividir os casos nas categorias, verificou-se que o percentual de mães de portadores de fissura palatina era maior do que o de fissura lábio-palatina, valendo, respectivamente, 52% e 27%. Neste mesmo trabalho, encontrou associação nula para consumo de álcool e frequência de fissuras. SAXÉN relatou um discreto aumento no hábito de fumar e ingestão de álcool entre mães de casos ⁶⁵.

No Brasil, são poucas as publicações sobre o assunto. NAGEM FILHO et al ⁵⁴ realizaram o primeiro estudo epide-

miológico que envolveu o levantamento de 13 249 escolares da cidade de Bauru, SP, encontrando-se 20 fissurados, ou seja, a prevalência entre escolares foi de 1:650, ou 1,54 por 1000.

CÂNDIDO ¹⁰ analisou os prontuários de hospitais de Porto Alegre-RS, no período de 1970 a 1974, encontrando a prevalência de 1:1136 (0,88 por 1000).

SOUZA et al ⁷⁵ estudaram anomalias congênitas em sete maternidades de São Paulo, uma do Rio de Janeiro e uma de Santa Catarina, no período de 1981-1982, sendo que as fissuras lábio-palatinas isoladas contribuíram com 2,4% do total de anomalias. A prevalência foi de 0,47 por 1000, pois entre 12 782 recém-nascidos vivos, 6 apresentaram fissura.

JANERICH e POLEDNAK ³⁴ comentam que a epidemiologia das anomalias congênitas está consideravelmente menos desenvolvida em relação a outras doenças crônicas. Pode-se supor que se está ainda em fase exploratória na busca de fatores de risco. Assim, julgou-se de interesse estudar alguns agentes, procurando colaborar na investigação de efeitos teratogênicos, genéticos e ambientais, no aparecimento das fissuras.

Considerando a escassez de trabalhos referentes à epidemiologia de fissuras orais no Brasil e a multi-causalidade a elas atribuída, estudaram-se os fatores de risco para estas anomalias, considerando-as integrantes de dois grupos distintos, quais sejam, fissura de lábio ou lábio-palatina e fissura de pá-lato, sem outras malformações associadas.

2 - OBJETIVO

O objetivo do presente trabalho é o estudo epidemiológico de associação entre fissuras orais e possíveis fatores de risco:

- morar na zona rural, nos quatro primeiros meses de gestação,
- exposição à poluição, nos quatro primeiros meses de gestação,
- aplicação de pesticida e herbicida na lavoura pelos pais,
- história de parentesco entre os pais,
- história familiar de fissura,
- história de epilepsia nos pais,
- história de hanseníase nos pais,
- ocorrência de doenças, nos quatro primeiros meses de gestação: rubéola, hipertensão, convulsão e diabetes,
- ingestão de medicamentos, nos quatro primeiros meses de gestação: anti-inflamatórios, anti-eméticos, anti-convulsivantes, anti-hipertensivos, anti-alérgicos, anovulatórios, complexos vitamínicos, tratamento de hanseníase, abortivos, analgésicos e antibióticos,
- exposição da mãe a raio-X nos quatro primeiros meses de gestação ou exposição dos pais a raio-X no período de um ano antes da gestação da mãe,
- ocorrência do consumo de bebidas alcoólicas pela mãe e
- ocorrência do hábito de fumar pelos pais.

3 - MATERIAL E MÉTODO

Adotou-se a abordagem tipo caso-controle ⁶⁸.

3.1 - CASOS

Foram considerados casos os portadores de fissuras orais, num total de 450.

- CRITÉRIO DIAGNÓSTICO: Foi considerado "caso" o portador de fissura palatina ou fissura lábio-palatina, sem malformação associada, menor de 1 ano de idade.
- FONTE: Hospital de Pesquisa e Reabilitação de Lesões Lábio-Palatais de Bauru, da USP, hospital especializado em reabilitar portadores de deformidades orais.
- CRITÉRIO DE SELEÇÃO: Foram selecionados todos os casos novos, até atingir 450 casos, no período de agosto de 88 a agosto de 89.

Conforme rotina do Hospital, os casos novos eram previamente agendados e recebiam, na primeira consulta, o atendimento de uma Enfermeira, que preenchia uma ficha integrante do prontuário, com perguntas de caráter geral e específico.

Esta enfermeira selecionava os casos assindrônicos, menores de 1 ano de idade, e ela própria aplicava o formulário referente a esta pesquisa, tomando o cuidado para não prejudicar o atendimento do paciente nas diferentes especialidades.

3.2 - CONTROLES

O grupo controle foi formado por 450 indivíduos.

- CRITÉRIO DIAGNÓSTICO: Foi considerado "controle", o não-portador de fissuras orais ou de quaisquer anomalias, menor de 1 ano de idade.

- FONTES:

- Araraquara-SP:

- Serviço Especial de Saúde de Araraquara, da USP.

- Hospitais: - Santa Casa de Misericórdia, Hospital São Paulo, Santa Casa de Misericórdia N.S. Fátima e Beneficência Portuguesa e Maternidade Gota de Leite de Araraquara

- Bauru-SP:

- Santa Casa de Misericórdia

- São Paulo-SP:

- Hospital Infantil Menino Jesus

- Hospital das Clínicas

- Londrina-PR:

- Centro de Saúde

- CRITÉRIO DE SELEÇÃO: Os controles foram selecionados até ser atingido o tamanho da amostra desejado, de 450, no período de janeiro 1989 a agosto de 1989.

Aplicou-se os formulários aos controles, selecionados em Maternidades e Centros de Saúde.

Nas Maternidades, todas as mães que deram à luz foram entrevistadas, dentro dos critérios adotados, ou sejam, de que as crianças não fossem portadoras de anomalias congênitas e de que as mães estivessem dispostas a colaborar com a pesquisa.

Nos Centros de Saúde, foram incluídas crianças menores de 1 ano agendadas para consulta, com a informação prévia de que não apresentavam anormalidades, segundo a ficha clínica.

Decidiu-se que Maternidades e/ou Centros de Saúde de diferentes localidades seriam visitados, a fim de se controlar a situação dos casos serem tomados na mesma localidade, porém de procedência diversa.

Assim, em Bauru e em São Paulo, os controles foram tomados em hospitais, em Araraquara, em hospitais e Centro de Saúde e em Londrina, no Centro de Saúde.

Considerando-se que a fonte dos casos foi Bauru, esta cidade foi incluída para obtenção de controles por possibilitar que a mesma entrevistadora aplicasse o formulário a casos e controles. Observou-se ainda que grande número de casos procediam de São Paulo e decidiu-se tomar controles naquela cidade. Araraquara fez parte do grupo de cidades por facilidade de levantamento, visto que é o local de moradia da autora da pesquisa e Lon-

drina integrou este rol por ter sido identificado com frequência pacientes de lá procedentes e por ser de fácil acesso.

A tabela a seguir dá os valores aproximados dos menores riscos relativos detectáveis para amostras de tamanho 450, com $\alpha = 0,05$ e poder do teste igual a 0,80 e 0,90.

TABELA 4 - VALORES APROXIMADOS DOS MENORES RISCOS RELATIVOS DETECTÁVEIS PARA AMOSTRA DE TAMANHO 450, COM $\alpha = 0,05$ E $\beta = 0,10$ E $\beta = 0,20$

Po	n	β	
		0,10	0,20
0,50	450	1,6	1,5
0,30	450	1,6	1,5
0,10	450	1,9	1,8
0,05	450	2,5	2,0

Po = proporção de expostos entre controles
 $\beta = 0,10$; $\beta = 0,20$
 n = tamanho da amostra para cada grupo

3.3 - FORMULÁRIO

Para a comparação da proporção de expostos aos fatores de risco, entre os casos e os controles, foi aplicado um formulário que envolve perguntas referentes à idade dos pais na

época do nascimento da criança, informação sócio-econômica da família, hábito da mãe de ingerir bebida alcoólica, história de doenças na mãe e no pai, exposição materna a medicamentos durante os quatro primeiros meses de gestação, entre outras. O formulário foi pré-testado para uma amostra de tamanho 20 e a forma definitiva tem um desenho que possibilitou a transferência direta dos dados para o computador (ANEXO I).

A fim de se garantir uma padronização na aplicação dos formulários, as entrevistadoras foram treinadas, adotando-se um manual explicativo (ANEXO II).

Como, na maioria das vezes, era impossível o mesmo entrevistador entrevistar os casos e os controles, foi feito um estudo de validade de uma amostra de 20 casos e de 20 controles, entrevistados anteriormente. Foi aplicado o formulário 5 meses após a primeira entrevista, estudando-se a capacidade da entrevistadora obter respostas idênticas às que a entrevistadora padrão (autora da pesquisa) obteve, referentes à ocorrência das seguintes variáveis: exposição à poluição, história de hereditariedade, história de doenças na mãe, como, epilepsia, rubéola, hipertensão, diabetes e convulsão, ingestão de drogas e exposição à irradiação. Para casos e controles, houve 100% de copositividade e coonegatividade, verificando-se que as respostas dadas à entrevistadora eram as mesmas dadas à pesquisadora.

Para o processamento das informações, foi criado um banco de dados, cuja estrutura favorecesse a consulta.

3.4 - VARIÁVEIS ESTUDADAS

As variáveis de estudo foram:

- Local de moradia da mãe nos quatro primeiros meses de gestação: zona rural e urbana.
- Poluição ambiental: sim ou não.
- Ocupação dos pais: especificamente voltada para lavoura e em caso positivo, analisou-se exposição a pesticida e/ou herbicida na lavoura.
- Parentesco entre os pais: sim ou não.
- Hereditariedade: estudou-se a história familiar de fissura, positiva ou negativa.
- Doenças nos pais (sim ou não): epilepsia e hanseníase.
- Doenças na gestante nos quatro primeiros meses de gestação (sim ou não): rubéola, hipertensão, convulsão e diabetes.
- Ingestão de drogas nos quatro primeiros meses de gestação (sim ou não): anti-inflamatório, anti-emético, anti-convulsivante, anti-hipertensivo, anti-alérgico, anovulatório, complexo vitamínico, tratamento de mal de Hansen, abortivo, analgésico e antibiótico.
- Exposição da mãe a raio X nos quatro primeiros meses de gestação (sim ou não).
- Exposição dos pais a raio X, um ano antes da gestação (sim ou não).
- Ingestão de bebida alcoólica pela mãe (sim ou não).
- Tabagismo (sim ou não).

3.5 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

As condições de trabalho impuseram a escolha dos casos num local e a escolha dos controles em local diferente, todavia, como a origem de vários casos e controles era o município de São Paulo, decidiu-se fazer um análise estratificada, onde "morar em São Paulo" seria possível fator de modificação a ser considerado.

As comparações dos resultados obtidos para os casos com os obtidos para os controles foram realizadas nas seguintes condições:

- a. os casos portadores de fissura labial ou lábio-palatal foram comparados com todos os controles, num total de 354 casos e 450 controles;
- b. análise em a., segundo local de moradia da mãe, ou seja, residentes no Município de São Paulo (SP) e fora do Município de São Paulo (NSP), para verificar se morar em São Paulo é fator de modificação de efeito;
- c. os casos portadores de fissura palatina foram comparados com todos os controles, num total de 96 casos e 450 controles;
- d. análise de c., considerando o local de moradia da mãe, Município de São Paulo (SP) e fora do Município de São Paulo (NSP), para verificar se morar em São Paulo é fator de modificação de efeito.

Para a análise dos resultados, usou-se os "softwares" (*):

- DBASE III - PLUS - permitiu a análise descritiva da exposição a cada um dos "possíveis" fatores de risco entre casos e controles;
- WORKS - para as planilhas de cálculo;
- HARVARD GRAPHICS - para representação gráfica e
- MULTLR - para análise multivariada dos fatores em conjunto.

Preliminarmente foi realizada análise de cada variável em separado, empregando-se o "ODDS RATIO", por ponto, como estimativa do risco relativo (RR), ou razão de prevalências ⁷⁰.

Para cada variável, foi construída uma tabela de associação conforme o modelo genérico:

(*)

GARCIA, J.M.P.P.L. & NOGUEIRA, A.R.R. - DBASE TOTAL. São Paulo, Livros Técnicos e Científicos Editora S.A., 1987.

MICROSOFT WORKS - MANUAL DE REFERÊNCIA. MICROTEC SISTEMAS INDÚSTRIA E COMÉRCIO S.A. - SÃO PAULO, 1989.

HARVARD GRAPHICS - Software Publishing Corporation, USA, 1987.

MULTLR USER'S MANUAL - LUDWIG INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH - SÃO PAULO, 1988.

	CASO	CONTROLE	
EXPOSTO	a	b	m ₁
NÃO-EXPOSTO	c	d	m ₂
	n ₁	n ₂	n

$$RR_{\text{aparente}} = \hat{RR} = \frac{ad}{bc}$$

Para cada tabela de associação, referente à variável de estudo, verificou-se a existência (ou não) de associação entre exposição e doença, adotando-se como critério o qui-quadrado do segundo Mantel- Haenszel:

$$\chi^2_{MH} = \frac{\left(a - \frac{n_1 \times m_1}{n} \right)^2 \cdot n^2 \cdot (n-1)}{n_1 \times n_2 \times m_1 \times m_2}$$

As variáveis que apresentaram associação com significância estatística, ou apresentaram risco relativo maior do que 2 (ou menor do que 0,5), ou, ainda, apresentaram riscos relativos em sentidos opostos segundo local de moradia da mãe, foram selecionadas para análise multivariada, possibilitando conhecer a força da associação de uma variável em presença de outras ⁷⁴, ajustando-se simultaneamente para possíveis variáveis de confusão. Para as variáveis em que a interação com moradia em SP/NSP

foi significativa na análise univariada, o modelo incluiu o fator de interação.

O modelo de análise multivariada para as variáveis selecionadas e os termos de interação foi o de regressão logística não condicional 68, 74.

$$\ln (p_i/q_i) = \beta_0 + \sum_{i=1} \beta_i x_i + \sum_{i \neq j} \beta_{ij} x_i x_j ,$$

onde:

$\ln (p_x/q_x)$ = logarítmo natural do "odds"

β_0 = constante sem interesse em caso-controle

β_i = coeficiente de regressão, tal que, e^{β_i} represente o RR aparente para o fator de risco $x_i = 1$, ou seja, presente

x_i = fator de risco, $i = 0$ ausente, $i = 1$ presente

β_{ij} = coeficiente de regressão correspondente à interação $x_i x_j$, para alguns i, j

Além da estimativa por ponto do risco relativo aparente, foram também obtidos os intervalos de 95% de confiança, utilizando-se as estatísticas do programa MULTLR.

O nível de significância adotado foi de 5% para a tomada de decisão.

4 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 - CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

A amostra foi constituída por 450 crianças sadias que formaram o grupo controle e 450 casos, entre os quais verificou-se predomínio de portadores de fissuras de lábio ou de lábio-pálato, correspondendo a 78,6%, sendo que 19,3% se referiu ao lábio e 59,3% ao lábio e pálato, conforme tabela 4.

TABELA 5 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS, SEGUNDO TIPO DE FISSURA ORAL.

TIPO DE FISSURA	Nº	%
Lábio	87	19,3
Lábio e pálato	267	59,3
Pálato	96	21,3
Total	450	99,9

A maioria dos trabalhos, que envolveu o estudo do tipo de fissura prevalente entre os fissurados, observou o excesso da fissura de lábio e de lábio-pálato em relação à fissura de pálato 18, 33, 56 com exceção da Finlândia 53.

A tabela 6 refere-se à distribuição de casos e controles, segundo sexo, mostrando o predomínio de sexo masculino entre os portadores de fissura de lábio e de lábio-pálato e o predomínio do sexo feminino entre os portadores de fissura de pá-lato.

TABELA 6 - DISTRIBUIÇÃO DE CASOS E CONTROLES, SEGUNDO SEXO

CATEGORIA	SEXO		TOTAL
	M	F	
Fissura de Lábio	50	37	87
Fissura de Lábio e pálate	161	106	267
Fissura de Pálato	36	60	96
Controle	245	205	450
Total	492	408	900

A importância relativa dos dois sexos, entre fissurados, consta das figuras 3 e 4.

**Figura 3- Casos de fissura lábio-
-palatina, segundo sexo (%).**

**Figura 4 - Casos de fissura palatina
segundo sexo (%).**

Trabalho realizado na Finlândia, em 599 fissurados, encontrou maior proporção de crianças do sexo feminino com fissura palatina e de crianças do sexo masculino com fissura lábio-palatina ⁶⁵.

A idade média dos fissurados foi de 121 dias e dos controles foi de 39 dias. Justifica-se esta diferença em função dos casos estarem sujeitos a agendamento prévio, em época compatível com a provável primeira cirurgia e dos controles serem tomados, em sua maioria, em maternidades (80%). Observou-se que a idade média dos portadores de fissura lábio-palatina foi de 112 dias, menor do que à verificada para a fissura de lábio e fissura palatina, sendo, respectivamente, 134 e 135 dias supondo-se que a gravidade da lesão tenha colaborado para que isto ocorresse.

As idades médias dos pais dos casos e controles foram iguais entre si, sendo 29 anos. As idades médias das mães dos casos e controles foram de 26 e 25 anos, respectivamente. Estudo realizado na Inglaterra ⁴³ mostrou que a fissura palatina seria independente da idade materna, porém a fissura labial (ou lábio-palatal) aumentava sua prevalência com a idade materna, sendo 0,37 por 1000 em recém-nascidos de mães com menos de 23 anos de idade e 1,41 por 1000 para idades de 38 anos e mais.

Quanto à procedência dos casos e dos controles, construiu-se a tabela 7, onde foi incluído o local de moradia nos quatro primeiros meses de gestação.

**TABELA 7 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS E CONTROLES SEGUNDO PROCEDÊNCIA
E LOCAL DE MORADIA NOS 4 PRIMEIROS MESES DE GESTAÇÃO
DA MÃE.**

ESTADO	CASO		CONTROLE	
	PROC.	MOR.	PROC.	MOR.
Acre	-	-	-	-
Alagoas	-	-	-	-
Amapá	-	-	-	-
Bahia	4	4	1	-
Ceará	-	-	-	-
Distrito Federal	11	11	-	-
Espírito Santo	3	3	-	-
Fernando Noronha	-	-	-	-
Goiás	6	7	-	-
Maranhão	2	2	-	-
Minas Gerais	34	32	-	1
Mato Grosso	2	2	1	1
Mato Grosso Sul	8	8	1	1
Pará	1	1	-	-
Paraíba	-	1	-	-
Pernambuco	-	-	1	1
Piauí	1	2	-	-
Paraná	85	83	6	11
Rio de Janeiro	10	10	-	-
R. Grande Norte	2	1	-	3
Rondônia	-	-	-	-
Roraima	-	-	-	-
R. Grande Sul	1	1	-	-
Santa Catarina	11	11	-	-
Sergipe	-	-	-	2
São Paulo	267	269	440	430
Tocantins	2	2	-	-

Observa-se a maioria dos casos e controles procedentes do Estado de São Paulo. Em relação aos casos, isto se deveu ao fato deste estado contar com o Hospital de Pesquisa e Reabilitação de Lesões Lábio-Palatais, da USP, localizado em Bauru favorecendo o atendimento dos fissurados residentes neste estado ou próximos a ele. Destaque-se que o referido hospital é o único

no país que atua com uma equipe integrada de profissionais das áreas de Medicina, Odontologia, Fonoaudiologia, Enfermagem, Psicologia, Fisioterapia, Recreação e Educação, favorecendo o trabalho de reabilitação do fissurado da comunidade nacional e internacional. Em relação aos controles, procurou-se obter o maior número possível de crianças do Estado de São Paulo, por facilidade de se contar com as mesmas entrevistadoras, reduzir custos, favorecendo a exequibilidade do projeto.

A renda per capita, para casos, foi US\$ 84,42 e para controles, US\$ 48,78, mostrando que a situação econômica dos casos é melhor do que a dos controles. Convém acrescentar que a projeção foi feita em dolar por parecer mais adequada do que projeções similares em OTN, BTN, etc., pois as sucessivas mudanças na nossa economia ainda são passíveis de disputas legais nos tribunais competentes (Anexo III).

Quanto à paridade, o número médio de gestações foi o mesmo para mães de casos e de controles e igual a 2. O número de mães de casos que tiveram filhos nati-mortos foi igual ao de controles, sendo 16 (3,6%). Quanto à frequência de abortos, observou-se que 61 mães de casos (13,5%) abortaram, sendo esse número superado pelo verificado para mães de controles, 77 (17%).

Em relação ao peso ao nascer, construiu-se a tabela 8, para o teste de diferença de médias.

TABELA 8 - MÉDIA E VARIÂNCIA DE PESO AO NASCER (g).

MEDIDAS	CASO	CONTROLE
MÉDIA	3147,00	3126,00
VARIÂNCIA	348401,84	259790,40
DESVIO-PADRÃO	590,26	509,70

$$t\text{-Student} = 0,5712 \quad p > 0,05$$

Verificou-se que o peso ao nascer de crianças fissuradas foi, em média, semelhante ao peso ao nascer dos controles. Achado análogo foi o do estudo realizado na Islândia, encontrando diferença não-significativa nos pesos ao nascer entre casos e controles ⁵¹.

Os graus de instrução que predominaram, para os pais dos fissurados foram primário completo, secundário incompleto, secundário completo e técnico completo e para as mães dos casos foram primário completo, secundário incompleto, secundário completo, superior incompleto e superior completo, sendo que para pais e mães dos controles predominou primário incompleto (figuras 5 e 6).

Figura 5 - Grau de instrução dos pais dos casos e controles.

Legenda :

A -analfabeto
 PI -primário Incompleto
 PC -primário completo
 SI -secundário Incompleto
 SC -secundário completo

TI -técnico Incompleto
 TC -técnico completo
 Sul -superior Incompleto
 SuC -superior completo
 Ig -ignorada

Figura 6 - Grau de instrução das mães dos casos e dos controles.

Legenda :

A -analfabeto
 PI -primário Incompleto
 PC -primário completo
 SI -secundário Incompleto
 SC -secundário completo

TI -técnico Incompleto
 TC -técnico completo
 Sul -superior Incompleto
 SuC -superior completo
 Ig -Ignorada

Analisando o grau de instrução em conjunto com a renda "per capita", nota-se que as condições sócio-econômicas dos casos são diferentes dos controles. Este fato poderia ser explicado, sabendo-se que as pessoas que vieram de mais longe (os casos) em geral são provenientes de família mais aquinhoadas economicamente e com nível de escolaridade melhor. Desta maneira, isto poderia levar à facilidade de acesso ao conhecimento da existência do Hospital de Pesquisa e Reabilitação de Lesões Lábio-palatais de Bauru, bem como ao atendimento propriamente dito.

4.2 - FATORES DE RISCO

4.2.1 - FISSURA LABIAL OU LÁBIO PALATINA

A análise incluiu 354 casos e 450 controles.

Julgou-se importante que os casos e controles fossem distribuídos por "local de moradia da mãe" porque verificou-se que esta variável poderia ser fator de modificação (tabela 1 - Anexo IV).

Foram elaboradas três tabelas de contingência segundo cada variável de análise, para os resultados obtidos para amostra total (AT), município de São Paulo (SP) e não - município de São Paulo (NSP) e calculados os riscos relativos para cada variável (Anexo IV).

A tabela 9 dá a relação das categorias de referência de cada variável, riscos relativos e referência à significâncias dos mesmos, segundo resultados do Anexo IV. Quando não foi possível determinar a magnitude do risco relativo (tendendo a infinito ou divisão de 0 por 0), denotou-se por -.

TABELA 9 - RISCO RELATIVO SEGUNDO CATEGORIA DE REFERÊNCIA DE CADA VARIÁVEL E LOCAL DE MORADIA DA MÃE. FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA.

CATEGORIA DE REFERÊNCIA	LOCAL DE MORADIA DA MÃE		
	AT	SP	NSP
Zona Rural	1,47	0,00	1,33
Poluição	1,50*	4,20*	1,26
Pai Lavrador	1,13	-	0,88
Pai:pest.e/ou herb.na lavoura	1,75	-	1,83
Mãe lavradora	0,77	-	0,64
Mãe:pest.e/ou herb.na lavoura	5,78*	-	6,12*
Parentesco entre os pais	0,71	0,42	0,82
Hereditariedade	5,07*	20,20*	3,94*
Epilepsia: mãe	2,47*	1,09	2,67*
pai	0,50	0,00	0,64
Mal de Hansen: mãe	1,27	-	1,13
pai	0,00	0,00	-
Doenças: Rubéola	1,28	-	1,14
Hipertensão	1,04	3,27*	0,81
Convulsão	0,48	0,00	0,46
Diabetes	1,28	-	1,14
Medicamentos: anti-inflamatório	1,58	0,35	1,84*
anti-emético	0,58*	0,92	0,52*
anti-convulsivante	1,79	-	1,71
anti-hipertensivo	0,92	1,80	0,80
anti-alérgico	1,28	2,22	1,14
anovulatório	0,97	2,22	0,83
vitamina	0,58*	0,52	0,59*
mal Hansen	-	-	-
abortivo	0,78	0,00	0,82
analgésico	0,74*	1,04	0,69*
antibiótico	0,79	0,29	0,88
Exposição a RX: mãe (4 meses)	11,30*	-	8,25*
mãe (1 ano antes)	0,78	1,00	0,75
pai (1 ano antes)	0,56*	0,37	0,60*
Fumo: mãe	1,24	1,65	1,18
pai	1,21	1,43	1,18
Bebida Alcoólica: mãe	0,04*	0,15*	0,02*

AT = amostra total

SP = morar na cidade de São Paulo

NSP = morar fora da cidade de São Paulo

*: significativo

-: indefinido ou infinito

Segundo a tabela 9, algumas variáveis apresentaram riscos relativos com significância estatística, podendo ser divididas em três grupos, segundo o potencial de ser fator de risco:

- variáveis com riscos significantes para a amostra total e para apenas um dos estratos: poluição, aplicação de pesticida e/ou herbicida na lavoura pela mãe, epilepsia na mãe e exposição da mãe a raio X, nos quatro primeiros meses de gestação,
- variável com risco significativo para a amostra total e para os dois estratos: hereditariedade e
- variáveis com riscos significantes apenas para um dos estratos: hipertensão na mãe (SP) e ingestão de anti-inflamatório (NSP)

A fim de prosseguir com a análise, separadamente para SP e NSP, ainda univariadas, adotou-se os seguintes critérios de seleção:

- a) Risco relativo global significativo (*), independentemente da magnitude;
- b) Risco relativo global > 2 , independentemente de ser significativo ou não;
- c) Risco relativo global $< 0,5$, independentemente de ser significativo ou não e
- d) em situação diferente das anteriores, porém com riscos relativos em sentidos opostos, quando observados para SP e NSP (pois sugere fator de modificação).

Assim foram selecionadas as variáveis:

- Ocorrência de poluição
- Aplicação de pesticida e/ou herbicida na lavoura pela mãe
- História de hereditariedade

- Ocorrência de epilepsia, hipertensão e convulsão, na mãe
- Uso de drogas: anti-inflamatório, anti-emético, anti-hipertensivo, anovulatório, complexo vitamínico e analgésico.
- Submeter-se a raio X: mãe (nos quatro primeiros meses de gestação) e pai (um ano antes da gestação da mãe)
- Uso de bebida alcoólica pela mãe

4.2.1.1 - Análise Univariada

Aplicando-se análise univariada aos dados relativos a SP e NSP, obteve-se a tabela 10,

TABELA 10 - ANÁLISE UNIVARIADA - SP E NSP. FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA.

VARIÁVEL	RR	
	SP	NSP
Zona rural	0,00	1,33
Poluição	4,20*	1,26
Mãe: pest./herb.na lavoura	-	6,12*
Hereditariedade	20,20*	3,93*
Mãe: epilepsia	1,09	2,67*
hipertensão	3,27*	0,81
convulsão	-	0,46
Drogas: anti-inflamatório	0,35	1,84*
anti-emético	0,92	0,52*
anti-hipertensivo	1,80	0,80
anovulatório	2,22	0,83
complexo vitamínico	0,52	0,59*
analgésico	1,04	0,69*
RX: mãe (4 primeiros meses de gestação)	-	8,25*
pai (1 ano antes)	0,37	0,56*
Bebida Alcoólica: mãe	0,15	0,20*
-: não convergência		
*: significativo		

As variáveis hereditariedade, poluição e hipertensão apresentaram riscos relativos significantes, para moradores do Município de São Paulo.

Para moradores de fora do Município de São Paulo, as seguintes variáveis apresentaram-se como fator de risco: aplicação de pesticida e/ou herbicida na lavoura pela mãe, hereditariedade, epilepsia na mãe, ingestão de anti-inflamatório e exposição da mãe a raio X nos quatro primeiros meses de gestação.

Observa-se que hereditariedade foi o único fator de risco comum para moradores do Município de São Paulo e de fora dele.

Por outro lado, algumas variáveis apresentaram-se como "fator de proteção" para não moradores do Município de São Paulo, quais sejam, ingestão de medicamentos como de anti-emético, vitamina e analgésico e hábito da mãe de beber bebida alcoólica.

Todas as variáveis que constam da tabela 10 para as quais foram possíveis estimar os riscos relativos em SP e NSP deveriam compor a análise multivariada para fissuras lábio-palatais. Assim sendo, foram eliminadas as variáveis: aplicação de pesticida/herbicida na lavoura pela mãe, convulsão na mãe e exposição da mãe a raio X nos quatro primeiros meses de gestação, por terem apresentado risco relativo indefinido em um dos estratos e morar na zona rural, pelo fato de ter-se observado apenas 1 exposto no estrato de São Paulo (1 controle). Convém acrescentar que morar em São Paulo (SP) foi incluída como variável bem como as interações que resultaram significantes estatisticamente,

quais sejam, poluição e SP, hereditariedade e SP e hipertensão e SP.

4.2.1.2 - Análise Multivariada

Foram selecionadas as variáveis:

- exposição à poluição,
- história de hereditariedade,
- ocorrência de epilepsia e hipertensão na mãe,
- ingestão de drogas (anti-inflamatório, anti-emético, anti-hipertensivo, anovulatório, complexo vitamínico e analgésico),
- hábito da mãe de beber bebida alcoólica,
- ocorrência de raio X no pai um ano antes da gestação da mãe e
- morar em São Paulo, bem como as interações, poluição & São Paulo, hereditariedade & São Paulo e hipertensão & São Paulo.

TABELA 11 - ANÁLISE MULTIVARIADA. FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA.

VARIÁVEL	RR	P-VALOR	INTERVALO DE CONFIANÇA
Poluição (NSP)	1,46	0,06	0,98 - 2,22
Hereditariedade (NSP)	4,96	0,00	2,99 - 8,22*
Mãe: epilepsia	2,39	0,05	1,01 - 5,69*
hipertensão (NSP)	0,83	0,63	0,38 - 1,81
Drogas: anti-inflamatório	2,59	0,00	1,35 - 4,98*
anti-emético	0,58	0,00	0,40 - 0,83*
anti-hipertensivo	0,99	0,98	0,39 - 2,53
anovulatório	1,04	0,93	0,47 - 2,28
complexo vitamínico	0,55	0,00	0,39 - 0,77*
analgésico	0,79	0,18	0,56 - 1,11
Bebida Alcoólica: mãe	0,03	0,00	0,01 - 0,14*
RX: pai	0,58	0,04	0,35 - 0,97*
Morar em São Paulo (**)	0,33		
Poluição & São Paulo	1,49	0,42	0,57 - 3,85
Hereditariedade & São Paulo	3,16	0,12	0,74 - 13,43
Hipertensão & São Paulo	4,38	0,08	0,82 - 23,38
Poluição (SP)	2,19		0,93 - 5,17
Hereditariedade (SP)	15,67		4,01 - 61,19*
Hipertensão (SP)	3,62		0,75 - 17,40

* : significativo

** : variável incluída no desenho

A análise da tabela 11 permite detectar os seguintes fatores de risco para fissuras lábio-palatais:

- hereditariedade, com riscos relativos de 4,96 e 15,67, respectivamente para NSP e SP,
- epilepsia na mãe, com RR = 2,39 e
- ingestão de anti-inflamatório, com RR = 2,59.

Em relação à hereditariedade, observou-se que todos os casos de fissura labial ou lábio-palatina que apresentaram história familiar positiva de fissuras, referiram-se a antecedentes de fissura labial ou lábio-palatina e nunca de fissura palatina isolada.

Considerando os resultados prévios do possível efeito modificador que morar em SP exerceria, estimou-se os riscos relativos, segundo a moradia da mãe, para as variáveis poluição, hereditariedade e hipertensão, embora as interações não tenham sido estatisticamente significantes.

Para hipertensão observou-se, na análise univariada, que o risco relativo, para o município de São Paulo, foi de 3,27 e significativo. Ao ser realizada a análise multivariada, a hipertensão, agora controlada por outras variáveis, apresentou risco não-significativo, não sendo fator de risco.

Convém lembrar que as variáveis ocorrência de raio X na mãe nos quatro primeiros meses de gestação e aplicação de pesticida e/ou herbicida na lavoura pela mãe se apresentaram como fatores de risco para as fissuras labiais ou lábio-palatais. Quando analisadas para a amostra total, os valores dos riscos relativos foram de, respectivamente, 11,30 e 5,78, não sendo possível a análise para um dos estratos, o Município de São Paulo, estando, portanto, a amostra total representada por moradores de fora de São Paulo.

Em relação aos fatores genéticos e ambientais, vários autores têm-se preocupado em explicar essas associações com as fissuras:

MOLLER ⁵⁰ comenta que as informações a respeito das causas das fissuras são meramente sugestivas, sendo que o único ponto para o qual existe um consenso é a importância da hereditariedade como um fator na ocorrência dessas anomalias. MELNICK et al ⁴⁵ sugerem que existe a susceptibilidade genética para

agentes ambientais de forma que, durante o período crítico, a exposição a esses agentes levaria a um efeito teratogênico, se se tratasse de um ser geneticamente predisposto.

SHAPIRO et al ⁷⁰ e BONAITI ⁶ estudaram o efeito da epilepsia na mãe e ingestão de anti-convulsivantes no desenvolvimento de malformações, levantando a hipótese de que o dano fetal, anteriormente atribuído às drogas, deveria estar associado à doença, ou seja, à epilepsia. Outro pesquisador, MEADOW ⁴⁴ verificou que mães epiléticas apresentavam prevalência maior de fissuras lábio-palatais e ressaltou o papel do anti-convulsivante no aparecimento dessas lesões, pois os níveis de infiltração na placenta eram altos. SMITHELLS ⁷³ comenta que a prevalência de fissura lábio-palatina em gestantes tratadas com anti-convulsivantes é 12 vezes maior em relação às não tratadas.

FOGH-ANDERSEN ¹⁸ chama atenção para que se adote uma conduta contrária à ingestão de qualquer droga, com exceção de complexos vitamínicos, durante os primeiros meses de gestação. Observa-se que, neste trabalho, a ingestão de complexo vitamínico resultou fator de proteção (RR=0,55) na análise multivariada. BRIGGS, citado por NIEBYL et al ⁵⁸, levanta a hipótese de que suplementação vitamínica poderia diminuir o risco de fissura lábio-palatina. RINTALA ⁶¹ afirma que deficiências nutricionais seriam fatores de risco para fissuras. MEADOW ⁴⁴ comenta a necessidade de experimentos em animais para se verificar se a adição de ácido fólico na alimentação controlaria o efeito do anti-convulsivante na formação das fissuras.

BURDI et al ⁸ citam a irradiação como agente de destruição das células e de efeito teratogênico para as fissuras. SAXÉN ⁶⁴ relata a significância etiológica da exposição a raio X para as fissuras e a dificuldade para analisá-la, pois a condição patológica para a indicação desse exame poderia estar associada à lesão.

GREENE et al ²⁸ observaram frequência maior de filhos de trabalhadores rurais portadores de fissuras orais, sendo essa diferença estatisticamente significativa e comentam a necessidade de estudos mais acurados de fissuras segundo ocupação dos pais, nos quais sejam identificadas as exposições a agente químicos e também radioativos.

4.2.2 - FISSURA PALATINA

A análise incluiu 96 casos e 450 controles, distribuindo-se casos e controles segundo local de moradia da mãe, pois morar na cidade de São Paulo poderia ser fator de modificação (tabela 1 - Anexo V).

Foram construídas tabelas de contingência para cada variável de análise, segundo as situações: amostra total (AT) morar na cidade de São Paulo (SP) e morar fora de São Paulo (NSP) calculando-se os riscos relativos para cada situação (Anexo V)

A tabela 12 apresenta os valores de riscos relativos obtidos para cada categoria de referência de variável e significância dos mesmos.

**TABELA 12 - RISCO RELATIVO SEGUNDO CATEGORIA DE REFERÊNCIA DE CA-
DA VARIÁVEL E LOCAL DE MORADIA DA MÃE - FISSURA PALA-
TINA**

CATEGORIA DE REFERÊNCIA	LOCAL DE MORADIA DA MÃE		
	AT	SP	NSP
Zona Rural	0,46	0,00	0,48
Poluição	2,83*	10,00*	2,43*
Pai Lavrador	0,73	-	0,62
Pai:pest.e/ou herb.na lavoura	7,38*	-	7,38*
Mãe lavradora	0,31*	-	0,18*
Mãe:pest.e/ou herb.na lavoura	0,00	-	0,00
Parentesco entre os pais	0,58	0,00	0,75
Hereditariedade	3,01*	14,96*	2,22*
Epilepsia: mãe	1,04	0,00	1,20
pai	0,48	0,00	0,60
Mal de Hansen: mãe	0,00	-	0,00
pai	0,00	0,00	-
Mãe: rubéola	9,55*	-	4,21
hipertensão	1,22	2,97	1,02
convulsão	0,35	0,00	0,34
diabetes	2,36	-	2,10
Drogas: anti-inflamatório	0,57	0,00	0,68
anti-emético	0,49*	0,45	0,48*
anti-convulsivante	0,00	-	0,00
anti-hipertensivo	1,09	1,65	0,99
anti-alérgico	1,35	0,00	1,41
anovulatório	1,12	4,25	0,87
complexo vitamínico	0,60*	4,86	0,48*
mal Hansen	-	-	-
abortivo	1,08	4,25	0,75
analgésico	1,13	0,77	1,17
antibiótico	0,45	0,00	0,53
RX: mãe (4 meses de gestação)	20,36*	-	15,84*
mãe (1 ano antes)	1,23	0,58	1,37
pai (1 ano antes)	0,48	0,50	0,48
Fumo: mãe	0,91	1,33	0,85
pai	0,98	1,93	0,89
Bebida Alcoólica: mãe	0,21*	0,58	0,15*

AT = amostra total

SP = morar na cidade de São Paulo

NSP = morar fora da cidade de São Paulo

*: significativo-: indefinido ou

A seleção das variáveis para comporem a análise univariada para SP e NSP foi efetuada de acordo com os critérios definidos, referentes às situações:

- a) Risco relativo global ≥ 2 , independentemente da magnitude;
- b) Risco relativo global ≥ 2 , independentemente de ser significativo ou não;
- c) Risco relativo global ≥ 2 , independentemente de ser significativo ou não e
- d) Em situação diferente das anteriores, porém com riscos relativos em sentidos opostos ao serem analisados para SP e NSP.

Assim, foram selecionadas as variáveis:

- Presença de poluição
- Aplicação de pesticida e/ou herbicida na lavoura pelo pai
- Atividade na lavoura pela mãe
- História de hereditariedade
- Ocorrência de doenças, como: rubéola, hipertensão, convulsão e diabetes, na mãe

- Ingestão de drogas:
  - anti-emético
  - antibiótico
  - anovulatório
  - complexo vitamínico
  - abortivo
- Exposição da mãe a raio X, nos quatro primeiros meses de gestação e do pai um ano antes da gestação da mãe
- Ingestão de bebida alcoólica pela mãe
- História paterna de epilepsia
- Morar na zona rural

Dado o número reduzido de expostos para o estrato SP, as seguintes variáveis foram excluídas: morar na zona rural, história paterna de epilepsia, ingestão de antibiótico pela mãe e ocorrência de raio X no pai.

4.2.2.1. Análise Univariada

Aplicando-se análise univariada aos dados relativos a SP e NSP, obteve-se a tabela 13.

TABELA 13 - ANÁLISE UNIVARIADA - SP E NSP - FISSURA PALATINA.

VARIÁVEL	RR	
	SP	NSP
Poluição	10,00*	2,43*
Aplicação de Pest./Herb. na lavoura, pelo pai	-	7,38*
Atividade da mãe na lavoura	-	0,18*
Hereditariedade	--	2,22*
Doenças na Mãe: rubéola	-	4,21
hipertensão	2,97	1,02
convulsão	-	0,34
diabetes	--	2,10
Ingestão de drogas: anti-emético	0,45	0,48*
anovulatório	4,25	0,87
complexo vitamínico	4,86	0,48*
abortivo	4,25	0,75
Ocorrência de RX na mãe nos 4 primeiros meses de gestação	-	15,84*
Uso de bebida alcoólica pela mãe	0,58	0,15*
* : significativo - : não convergência --: erro na matriz		

Para moradores de São Paulo, verificou-se, pela tabela 13, que a poluição se apresentou como fator de risco para fissura palatina. Outras variáveis apresentaram risco relativo de grande magnitude, como hipertensão, ingestão de anovulatório, complexo vitamínico e abortivo, porém sem significância estatística. Em relação à hereditariedade, a tabela 12 mostrou um risco relativo de 14,96, significativo estatisticamente.

As variáveis ocorrência de raio X na mãe, aplicação de pesticida e/ou herbicida na lavoura pelo pai, poluição e hereditariedade são fatores de risco para fissura palatina, em indivíduos que moram fora do município de São Paulo.

Todas as variáveis que constaram da tabela 13 deveriam ser incluídas na análise multivariada, porém as variáveis atividade da mãe na lavoura, aplicação de pesticida e/ou herbicida na lavoura pelo pai, doenças como rubéola, convulsão e diabetes e exposição da mãe a raio X nos quatro primeiros meses de gestação, foram excluídas, em função das duas primeiras comprometerem o tamanho da amostra a ser analisada multivariadamente e as outras por apresentarem problemas relativos à inversão das matrizes.

4.2.2.2 - Análise Multivariada

Aplicando-se análise multivariada às variáveis selecionadas bem como morar em São Paulo e a interação poluição & São Paulo, obteve-se:

TABELA 14 - ANÁLISE MULTIVARIADA - FISSURA PALATINA.

VARIÁVEL	RR	P-VALOR	INTERVALO DE CONFIANÇA
Poluição (NSP)	2,58	0,00	1,51 - 4,41*
Hereditariedade	2,82	0,00	1,45 - 5,50*
Hipertensão	1,32	0,47	0,62 - 2,83
Drogas: antiemético	0,48	0,01	0,27 - 0,84*
anovulatório	1,11	0,85	0,34 - 3,26
complexo vitamínico	0,67	0,10	0,41 - 1,09
abortivo	1,03	0,96	0,27 - 3,93
Bebida Alcoólica: mãe	0,19	0,01	0,06 - 0,65*
Morar em São Paulo (**)	0,22		
Poluição & São Paulo	3,66	0,09	0,82 - 16,31
Poluição (SP)	9,42		2,34 - 37,94
* : significativo			
** : variável incluída no desenho			

As seguintes variáveis se mostraram como fatores de risco para as fissuras palatinas:

- hereditariedade, com risco relativo de 2,82 e
- poluição, com riscos relativos de 9,42 e 2,58, respectivamente para SP e NSP.

Em relação à hereditariedade, os portadores de fissura palatina, que apresentaram história familiar positiva de fissura, referiram-se a antecedente de fissura palatina e nunca de fissura labial ou lábio-palatina.

Outras variáveis, quando analisadas univariadamente, apresentaram-se como fatores de risco, porém não foi possível incluí-las na análise multivariada, quais sejam, raio X na mãe, nos 4 primeiros meses de gestação e aplicação de pesticida e/ou herbicida na lavoura pelo pai.

O papel de fatores genéticos e ambientais, na indução de fissura palatina em animais, foi discutido num estudo de KALTER ³⁵ no qual o tratamento com cortisona a duas linhagens resultou em 100% de todos os embriões de uma das linhagens com fissura palatina e apenas 12% da outra linhagem com essa fissura. O autor atribuiu esse achado à diferença intrínseca do padrão de desenvolvimento do embrião.

BURDI e SILVEY ⁷, em 1969, estudaram embriões abortados e sugeriram que o padrão de desenvolvimento deveria ser estudado a fim de se determinar a susceptibilidade hereditária para fissura palatina também no homem.

LECK ⁴⁰ considera que a fissura palatina apresenta maior variabilidade do que a fissura lábio-palatina em cada grupo de populações de mesma etnia, sugerindo que o meio ambiente esteja mais envolvido na sua etiologia do que o genótipo.

4.3 - CONSIDERAÇÕES GERAIS

Tendo em mente a possível multicausalidade das fissuras orais, realizou-se um estudo de fatores de risco para essas anomalias, considerando-as integrantes de dois grupos distintos, fissuras labiais ou lábio-palatais e fissuras palatinas, com abordagem caso-controle..

Os fatores de risco identificados para fissura labial ou lábio-palatina foram hereditariedade, epilepsia na mãe e ingestão de anti-inflamatório e para fissura palatina foram hereditariedade e poluição.

Alguns problemas que poderiam interferir em estudos epidemiológicos deste tipo, mas julgados controlados, são expostos a seguir:

- comparabilidade das informações pertinentes aos casos e aos controles: suponha-se que os controles fossem casos e pergunta-se se iriam para Bauru, no Hospital de Pesquisa e Reabilitação de Lesões Lábio-Palatais? Possivelmente sim, dependendo de um conjunto de circunstâncias, entre elas, o conhecimento da existência do Hospital,
- em relação à exposição, considera-se que as informações da mãe poderiam mascarar uma real diferença, principalmente se for mãe do caso. No entanto, exposição do pai ao Raio X, quando analisada univariadamente, foi fator de proteção para fissura labial ou lábio-palatina (tabela 9), sendo que a mãe do caso poderia ser levada a dar informação contrária e

- quanto à aplicação dos formulários, a disponibilidade dos casos e controles não permitiu que os entrevistadores que entrevistaram casos, entrevistassem controles. A fim de evitar uma possível tendenciosidade, houve a preocupação de se fazer um estudo de validade. Este estudo referiu-se as variáveis: poluição, hereditariedade, doenças nos quatro primeiros meses de gestação (convulsão, rubéola, hipertensão e diabetes), epilepsia, irradiação e drogas ingeridas nos quatro primeiros meses de gestação, referentes ao uso de anti-inflamatório, anti-emético, anti-convulsivante, anti-hipertensivo, anti-alérgico, anovulatório, complexo vitamínico, abortivo, analgésico e antibiótico. Encontrou-se 100% de coopositividade e 100% de coonegatividade.

Segundo estudo realizado pela OMS em 16 países, a mortalidade entre fissurados é mais precoce, principalmente se outras malformações estão associadas, o que torna a população de estudo limitada aos sobreviventes ⁷⁶. MOLLER ⁵⁰ ressalta que a maioria dos estudos analisa dados de prontuários de clínicas de tratamento, excluindo, portanto, natimortos e casos que morram antes da intervenção, sendo que a exclusão desse grupo pode criar uma tendenciosidade na amostra de pacientes a ser estudada. Isto poderia explicar o resultado referente à ingestão de bebida alcoólica, como fator de proteção. Por outro lado, poderia mascarar o real valor do risco de uma variável para a fissura, pois não se teria a informação desejada para as crianças nati-mortas ou que tenham falecido precocemente.

Algumas variáveis apresentaram risco relativo menor do que 1 com significância estatística, quais sejam, ingestão de anti-emético e bebida alcoólica para os dois tipos de fissuras e ingestão de complexo vitamínico para fissura lábio-palatina. Enquanto que complexo vitamínico como fator de proteção seja aceitável, é difícil entender o fato para ingestão de anti-emético e de bebida alcoólica.

Anti-emético possivelmente é um achado espúrio. Em relação à bebida alcoólica, dadas as considerações já apontadas sobre as perdas antes do nascimento vivo, julga-se que este fator deveria ser analisado de outra forma mais específica, com abordagem, por exemplo, do tipo coorte. É bem possível que o efeito da ingestão do álcool seja subestimado num estudo caso-controle, em que se trabalhe apenas com "fissuras simples", pois, a ingestão de álcool não provoca apenas a fissura mas sim a Síndrome materno alcoólico-fetal acompanhada de outras malformações.

5 - CONCLUSÕES

Os fatores de risco para as fissuras orais, com as respectivas estimativas de risco relativo, por ponto e por intervalo de 95% de confiança, são apresentados a seguir, segundo a análise multivariada:

5.1 - FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA

FATOR	RISCOS RELATIVOS	
	POR PONTO	POR INTERVALO
Hereditariedade (NSP)	4,96	2,99 - 8,22
(SP)	15,67	4,01 - 61,19
Epilepsia na mãe	2,39	1,01 - 5,69
Ingestão de anti-inflamatório	2,59	1,35 - 4,98

5.2 - FISSURA PALATINA

FATOR	RISCOS RELATIVOS	
	POR PONTO	POR INTERVALO
Hereditariedade	2,82	1,45 - 5,50
Poluição (NSP)	2,58	1,51 - 4,41
(SP)	9,42	2,34 - 37,94

6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 01 - ABYHOLM, F.E. Cleft lip and palate in Norway. I. Registration, incidence and early mortality of infants with CLP. Scand. J. Plast. Reconstr. Surg., 12: 29-34, 1978.
- 02 - ADEKEYE, E.O. et al. Cleft lip and palate in Nigerian children and adults: a comparative study. Br. J. Oral & Maxillofac. Surg., 23: 398-403, 1985.
- 03 - ALTEMUS, L.A. The incidence of cleft lip and palate among North American Negroes. Cleft Palate J., 3: 357-61, 1966.
- 04 - BERTOLLINI, R. et al. Maternal epilepsy and birth defects: a case-control study in the Italian Multicentric Registry of Birth Defects (IPIMC). Eur. J. Epidemiol., 1: 67-72, 1985.
- 05 - BJERKEDAL, T. & BAKKETEIG, L.S. Surveillance of congenital malformations and other conditions of the Newborn. Int. J. Epidemiol., 4: 31-6, 1975.
- 06 - BONAITI, C. et al. An epidemiological and genetic study of facial clefting in France. I. Epidemiology and frequency in relatives. J. Med. Genet., 19: 8-15, 1982.

- 07 - BURDI, A.R. & SILVEY, R.G. Sexual differences in closure of the human palatal shelves. Cleft Palate J., 6: 1-7, 1969.
- 08 - BURDI, A. et al. Etiology and pathogenesis of congenital cleft lip and cleft palate, on NIDR state of the art report. Teratology, 6: 255-68, 1972.
- 09 - BURMAN, N.T.C. et al. A case: control study of oro-facial clefts in Western Australia. Aust. Dent. J., 30: 423-9, 1985.
- 10 - CÂNDIDO, I.T. Epidemiologia das fendas de lábio e/ou palato: estudo de recém-nascidos em dois hospitais de Porto Alegre, no período de 1970 a 1974. Porto Alegre, 1978. [Dissertação de Mestrado - UFRS].
- 11 - CHAVES, M.M. Odontologia social. 2ª. ed. Rio de Janeiro, Ed. Labor do Brasil, 1977.
- 12 - CHUNG, C.S. & KAU, M.C.W. Racial differences in cephalometric measurements and incidence of cleft lip with or without cleft palate. J. Craniofacial Genet. Dev. Biol., 5: 341-49, 1985.

- 13 - CHUNG, C.S. & MYRIANTHOPOULOS, N.C. Racial and prenatal factors in major congenital malformations. Amer. J. Hum. Genet., 20: 44-60, 1968.
- 14 - CHUNG, C.S. et al. Segregation analysis of cleft lip with or without cleft palate: a comparison of Danish and Japanese Data. Am. J. Hum. Genet., 39: 603-11, 1986.
- 15 - CONWAY, H. & WAGNER, K.J. Incidence of clefts in New York City. Cleft Palate J., 3: 384-90, 1966.
- 16 - DE WALLS, P. & LECHAT, M.F., ed. Surveillance of congenital anomalies: years 1980-1983. Bruxelles, Catholic University of Louvain - Department of Epidemiology, 1986. (EUROCAT report 1).
- 17 - DONAHUE, R.F. - Birth variables and the incidence of cleft palate: Part II. Cleft Palate J., 4: 234-9, 1967.
- 18 - FOGH-ANDERSEN, P. Vital Statistics of cleft lip and palate - past, present, future. Acta Chir. Plast., 5: 169-74, 1963.
- 19 - FOGH-ANDERSEN, P. Genetic and non-genetic factors in the etiology of facial clefts. Scand. J. Plast. Reconstr. Surg., 1: 22-9, 1967.

- 20 - FOGH-ANDERSEN, P. Epidemiology and etiology of clefts.
Birth Defects Orig. Artic. Ser., 7 (7): 50-3, 1971.
- 21 - FRASER, F.C. The genetics of cleft lip and cleft palate
(review). Amer. J. Hum. Genet., 22: 336-52, 1970.
- 22 - FRASER, F.C. Etiology of cleft lip and palate. In: GRABB,
W.C. et al., ed. General aspects of cleft lip and
palate. Boston, Little, Brown and Company, 1971. p.
54-65.
- 23 - FRASER, G.R. & CALNAN, J.S. Cleft lip and palate: seasonal
incidence, birthweight, birth rank, sex, site, associated
malformations and parental age. Arch. Dis. Child., 36:
420-3, 1961.
- 24 - FRASER, F.C. & FAINSTAT, T.D. Production of congenital
defects in the offspring of pregnant mice treated with
cortisone. Pediatrics, 8: 527-33, 1951.
- 25 - GOLDING, J. et al. Maternal anti-nauseants and clefts of
lip and palate. Hum. Toxicol., 2: 63-73, 1983.
- 26 - GOMBOS, F. et al. Studio epidemiologico sulle schisi del
labbro e del palato nella città di Napoli. Arch.
Stomatol., 21: 179-92, 1980.

- 27 - GREENE, J.C. Epidemiology of congenital clefts of the lip and palate. Public Health Rep., 78: 589-602, 1963.
- 28 - GREENE, J.C. et al. Epidemiologic study of cleft lip and cleft palate in four states. J. Amer. Dental Assoc., 68: 73-90, 1964.
- 29 - GREENE, J.C. et al. Utilization of birth certificates in epidemiologic studies of cleft lip and palate. Cleft Palate J., 2: 141-56, 1965.
- 30 - HAY, S. Incidence of clefts and parental age. Cleft Palate J., 4: 205-13, 1967.
- 31 - HAY, S. Variables in under-reporting of clefts on birth certificates. Public. Health Rep., 82: 985-93, 1967.
- 32 - HEITZ, F. & MARTINET, M. Dualité des stades sensibles dans le développement du palais chez la souris mise en évidence par les rayons X. C.R. Soc. Biol., Paris , 155: 707-9, 1961.
- 33 - IREGBULEM, L.M. The incidence of cleft lip and palate in Nigeria. Cleft Palate J., 19: 201-5, 1982.
- 34 - JANERICH, D.T. & POLEDNAK, A.P. Epidemiology of birth defects. Epidemiol. Rev., 5: 16-37, 1983.

- 35 - KALTER, H. The inheritance of susceptibility to the teratogenic action of cortisone in mice. Genetics, 39: 185-96, 1954.
- 36 - KNOX, G. & BRAITHWAITE, F. Cleft lips and palates in Northumberland and Durban. Arch. Dis. Child., 38: 66-70, 1963.
- 37 - KROMBERG, J.G.R. & JENKINS, T. Common birth defects in South African Blacks S. Afr. Med. J., 69: 599-602, 1986.
- 38 - LANGMAN, J. - Embriologia médica. 2ª ed. São Paulo, Atheneu, 1970.
- 39 - LEAVELL, H.R. & CLARK, E.G. Medicina preventiva. São Paulo, Mc Graw-Hill do Brasil, 1976.
- 40 - LECK, I. The etiology of human malformations: insights from epidemiology. Teratology, 5: 303-14, 1972.
- 41 - LENZ, W. Malformations caused by drugs in pregnancy. Amer. J. Dis. Child., 112: 99-106, 1966.

- 42 - LUNA ALFONSO, R. & ZALDIVAR, E.R. Incidencia de fisuras labiopalatinas en niños nacidos en el Hospital Maternoinfantil de Camaguey. Años 1975-1979. Rev. Cub. Estomatol., 23: 9-14, 1986.
- 43 - MAC MAHON, B. & MCKEDOWN, T. The incidence of harelip and cleft palate related to birth rank and maternal age. Amer. J. Hum. Genet., 5: 176-83, 1953.
- 44 - MEADOW, S.R. Congenital abnormalities and anticonvulsant drugs. Proc. R. Soc. Med., 63: 48-9, 1970.
- 45 - MELNICK, M. et al. Cleft lip cleft palate: an overview of the literature and an Analysis of danish cases born between 1941 and 1968. Am. J. Med. Genet., 6: 83-97, 1980.
- 46 - MESKIN, L.H. & PRUZANSKY, S. Validity of the birth certificate in the epidemiologic assessment of facial clefts. J. Dent. Res., 46: 1456-9, 1967.
- 47 - MESKIN, L.H. et al. An epidemiologic investigation of factors related to the extent of facial clefts. I. Sex of patient. Cleft Palate J., 5: 23-9, 1968.

- 48 - MILHAM Jr., S. Underreporting of incidence of cleft lip and cleft palate. Amer. J. Dis. Child., 106: 185-8, 1963.
- 49 - MILLARD, D.R. & MCNEIL, K.A. The incidence of cleft lip and palate in Jamaica. Cleft Palate J., 2: 384-8, 1965.
- 50 - MOLLER, P. Cleft lip and cleft palate in Iceland. Arch. Oral Biol., 10: 407-20, 1965.
- 51 - MOLLER, P. Epidemiologic and genetic study of cleft lip and palate in Iceland. Ala J. Med. Sci., 9: 119-36, 1972.
- 52 - MORRISON, G. et al. The incidence of cleft lip and palate in the Western Cape. S. Afr. Med. J., 68: 576-7, 1985.
- 53 - MYERS, R.A. et al. Cleft lip and cleft palate in North Carolina. MCMJ, 38: 707-12, 1977.
- 54 - NAGEM F., H. et al. Contribuição para o estudo da prevalência das más formações congênitas lábio-palatais na população escolar de Bauru. Rev. Fac. Odont. Univ. São Paulo, 6: 111-28, 1968.

- 55 - NATSUME, N. & KAWAI, T. Incidence of cleft lip and cleft palate in 39,696 Japanese babies born during 1983. Int. J. Oral Maxillofac. Surg., 15: 565-8, 1986.
- 56 - NATSUME, N. et al. The prevalence of cleft lip and palate in the Japanese: their birth prevalence in 40,304 infants born during 1982. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 63: 421-3, 1987.
- 57 - NEEL, J.V. A study of major congenital defects in Japanese infants. Amer. J. Hum. Genet., 10: 398-445, 1958.
- 58 - NIEBYL, J.R. et al. Lack of maternal metabolic, endocrine, and environmental influences on the etiology of cleft lip with or without cleft palate. Cleft Palate J., 22: 20-8, 1985.
- 59 - OLIN, W.H. Incidence of cleft lips and palates in Iowa, 1941-1961. Cleft Palate Bull., 13: 10, 1963.
- 60 - PANNBACKER, M. Congenital malformations and cleft lip and palate. Cleft Palate J., 5: 334-9, 1968.
- 61 - RINTALA, A.E. Epidemiology of orofacial clefts in Finland: a review. Ann. Plast. Surg., 17: 456-9, 1987.

- 62 - SAFRA, M.J. & OAKLEY Jr., G.P. Association between cleft lip with or without cleft palate and prenatal exposure to Diazepan. Lancet (7933): 478-80, 1975.
- 63 - SAXÉN, I. Cleft lip and palate in Finland: parental histories, Course of Pregnancy and Selected Environmental factors. Int. J. Epidemiol., 3: 263-70, 1974.
- 64 - SAXÉN, I. Associations between oral clefts and drugs taken during pregnancy. Int. J. Epidemiol., 4: 37-44, 1975.
- 65 - SAXÉN, I. Epidemiology of cleft lip and palate. An attempt to rule out chance correlations. Brit. J. Prev. Soc. Med., 29: 103-10, 1975.
- 66 - SAXÉN, I. Etiological variables in oral clefts. Proc. Finn. Dent. Soc., 71 (Suppl. 3): 1-40, 1975.
- 67 - SAXÉN, I & LAHTI, A. Cleft lip and palate in Finland: incidence, secular, seasonal and geographical variations. Teratology, 9: 217-23, 1974.
- 68 - SCHLESSELMAN, J.J. Case-control studies: design, conduct, analysis. Oxford, University Press, 1982.
- 69 - SESGIN, M.Z. & STARK. The incidence of congenital defects. Plast. Reconstr. Surg., 27: 261-6, 1961.

- 70 - SHAPIRO, S. et al - Anticonvulsants and parental epilepsy in the development of birth defects. Lancet (feb.): 272-5, 1976.
- 71 - SHIELDS, E.D. et al. Cleft palate: a genetic and epidemiologic investigation. Clin. Genet., 20: 13-24, 1981.
- 72 - SLONE, D. et al. Maternal drug exposure and fetal abnormalities. Material and Methods. Clin. Pharmacol. Ther., 14: 648-53, 1973.
- 73 - SMITHELLS, R.W. Environmental teratogens in man. Brit. Med. Bull., 32: 27-33, 1976.
- 74 - SOUZA, J.M.P. de & BENICIO, M.H.D'A. Análise multivariada: um exemplo usando modelo log-linear. Rev. Saúde públ., S. Paulo, 19: 263-9, 1985.
- 75 - SOUZA, J.M.P. et al. Estudo da morbidade e da mortalidade perinatal em maternidades. III - anomalias congênitas em nascidos vivos. Rev. Saúde públ., S. Paulo, 21: 5-12, 1987.
- 76 - STEVENSON, A.C. et al. Congenital malformations. A report of a study of series of consecutive births in 24 centres. Bull. W.H.O., 34 (Suppl.): 1-127, 1966.

- 77 - TANAKA, T. A clinical, genetic and epidemiologic study on cleft lip and/or cleft palate. Jpn. J. Hum. Genet., 16: 278-308, 1972.
- 78 - THOMPSON, J.S. & THOMPSON, M.W. Genética Médica. 2a. ed. Rio de Janeiro, Atheneu, 1976.
- 79 - TRESTVEN, E.V. Incidence of cleft lip and palate in Montana Indians. J. Speech Hear. Disord., 28: 52-7, Washington, 1963.
- 80 - WEHRUNG, D.A. & HAY, S. A study of seasonal incidence of congenital malformations in the United States. Brit J. Prev. Soc. Med., 24: 24-32, 1970.
- 81 - WELCH, J. & HUNTER, A.G.W. - An epidemiological study of facial clefting in Manitoba. J. Med. Genet., 17: 127-32, 1980.
- 82 - WOOLF, C.M. Paternal age effect for cleft lip and palate. Amer. J. Hum. Genet., 15: 389, 1963

A N E X O S

ANEXO I

FORMULÁRIO

FISSURAS LÁBIO-PALATAIS: FATORES DE RISCO

IDENTIFICAÇÃO: ---

1. Nome: .....

2. Atributo: (1) Caso ( ) -
(2) Controle ( )

3. Tipo da fissura: (1) labial ( ) -
(2) palatina ( )
(3) lábio-palatina ( )
(4) sem fissura ( )

4. Instituição: (1) Araraquara ( ) -
(2) Bauru ( )
(3) São Paulo ( )
(4) Londrina ( )

5. Procedência: Cidade:.....Estado:..... --
Endereço:.....

INFORMAÇÕES GERAIS

6. Sexo: (1) Masculino ( ) -
(2) Feminino ( )

7. Qual a idade de seu filho? ..... meses --

8. Qual a idade dos pais na época do nascimento?
A. Pai:..... anos --
B. Mãe:..... anos --

9. Onde a família morava nos 4 primeiros meses de gestação?
Cidade:..... Estado:..... --

10. Era zona rural ou zona urbana? (1) urbana ( ) -
(2) rural ( )
(9) ignora ( )

11. Nesse local havia poluição? (0) não ( ) -
(1) sim ( )
(9) ignora ( )

12. Se positivo, qual o tipo de poluição ou nome da empresa poluidora:
Tipo:..... Nome:.....

13. Qual o grau de instrução do pai? -
(0) analfabeto ( )
(1) primário incompleto ( )
(2) primário completo ( )
(3) secundário incompleto ( )
(4) secundário completo ( )
(5) técnico incompleto ( )
(6) técnico completo ( )
(7) superior incompleto ( )
(8) superior completo ( )
(9) ignora ( )

14. Qual o grau de instrução da mãe? -
(0) analfabeta ( )
(1) primário incompleto ( )
(2) primário completo ( )
(3) secundário incompleto ( )
(4) secundário completo ( )
(5) técnico incompleto ( )
(6) técnico completo ( )
(7) superior incompleto ( )
(8) superior completo ( )
(9) ignora ( )

**HISTÓRIA OCUPACIONAL NO PERÍODO DE 1 ANO ANTES DA MÃE FICAR GRÁ-
VIDA DESSA CRIANÇA ATÉ OS 4 MESES DE GESTAÇÃO**

15. Atividades principais dos pais:

A. Pai:.....
B. Mãe:.....

16. Nesse período, o pai trabalhou como lavrador? -

- (0) não ( )
(1) sim ( )
(9) ignora ( )

17. O pai costumava pessoalmente aplicar pesticidas ou her-
bicidas na lavoura? -

- (0) não ( )
(1) sim ( )
(8) não se aplica ( )
(9) ignora ( )

18. O pai teve intoxicação causada por esses produtos? -

- (0) não ( )
(1) sim ( )
(8) não se aplica ( )
(9) ignora ( )

19. Nesse período, a mãe trabalhou como lavradora? -

- (0) não ( )
(1) sim ( )
(9) ignora ( )

20. A mãe costumava pessoalmente aplicar pesticidas ou her-
bicidas na lavoura? -

- (0) não ( )
(1) sim ( )
(8) não se aplica ( )
(9) ignora ( )

21. A mãe teve intoxicação causada por esses produtos? -

- (0) não ( )
(1) sim ( )
(8) não se aplica ( )
(9) ignora ( )

22. Renda familiar atual: CZ\$..... OTN..... ----

23. Número de moradores na casa:..... --

24. Número de gestações da mãe incluindo o nascimento dessa criança: -

(1)1 ( )
(2)2 ( )
(3)3 ( )
(4)4 ( )
(5)5 ( )
(6)6 ( )
(7)7 ( )

25. Quantos nascidos vivos, incluindo essa criança: -

(1)1 ( )
(2)2 ( )
(3)3 ( )
(4)4 ( )
(5)5 ( )
(6)6 ( )
(7)7 ( )

26. Quantos nati-mortos: -

(0)0 ( )
(1)1 ( )
(2)2 ( )
(3)3 ( )
(4)4 ( )
(5)5 ( )
(6)6 ( )
(7)7 ( )

27. Quantos abortos: -

(0)0 ( )
(1)1 ( )
(2)2 ( )
(3)3 ( )
(4)4 ( )
(5)5 ( )
(6)6 ( )
(7)7 ( )

28. Qual o peso dessa criança ao nascimento (kg):

HISTÓRIA FAMILIAR

29. Existe parentesco entre os pais? -

- (0) não ( )
(1) sim ( ) qual:.....
(9) ignora ( )

30. Os pais e avós desta criança são fissurados?

A. Fissura labial:

MÃE	:(0)não ( )	(1)sim ( )	(9)ignora ( )	-
PAI	:(0)não ( )	(1)sim ( )	(9)ignora ( )	-
AVô MATERNA:(0)não ( )	(1)sim ( )	(9)ignora ( )	-	
AVô MATERNO:(0)não ( )	(1)sim ( )	(9)ignora ( )	-	
AVô PATERNA:(0)não ( )	(1)sim ( )	(9)ignora ( )	-	
AVô PATERNO:(0)não ( )	(1)sim ( )	(9)ignora ( )	-	

B. Fissura palatina:

Mãe	:(0)não ( )	(1)sim ( )	(9)ignora ( )	-
PAI	:(0)não ( )	(1)sim ( )	(9)ignora ( )	-
AVô MATERNA:(0)não ( )	(1)sim ( )	(9)ignora ( )	-	
AVô MATERNO:(0)não ( )	(1)sim ( )	(9)ignora ( )	-	
AVô PATERNA:(0)não ( )	(1)sim ( )	(9)ignora ( )	-	
AVô PATERNO:(0)não ( )	(1)sim ( )	(9)ignora ( )	-	

C. Fissura lábio-palatina:

MÃE	:(0)não ( )	(1)sim ( )	(9)ignora ( )	-
PAI	:(0)não ( )	(1)sim ( )	(9)ignora ( )	-
AVô MATERNA:(0)não ( )	(1)sim ( )	(9)ignora ( )	-	
AVô MATERNO:(0)não ( )	(1)sim ( )	(9)ignora ( )	-	
AVô PATERNA:(0)não ( )	(1)sim ( )	(9)ignora ( )	-	
AVô PATERNO:(0)não ( )	(1)sim ( )	(9)ignora ( )	-	

31. Número de irmãos (vivos, mortos ou nati-mortos) desta
criança que têm ou tiveram as fissuras do tipo:

A. labial:

(0)0	( )	-
(1)1	( )	
(2)2	( )	
(3)3	( )	
(4)4	( )	
(8)não se aplica	( )	
(9)ignora	( )	

B. palatina (0)0 ( ) -
 (1)1 ( )
 (2)2 ( )
 (3)3 ( )
 (4)4 ( )
 (8)não se aplica ( )
 (9)ignora ( )

C. lábio-palatina (0)0 ( ) -
 (1)1 ( )
 (2)2 ( )
 (3)3 ( )
 (4)4 ( )
 (8)não se aplica ( )
 (9)ignora ( )

32. A senhora sabe se alguém mais de sua família teve o problema de seu filho? (para o controle _____ usar o termo fissura).

(0) não ( )
 (1) sim ( )
 (9) ignora ( )

33. Em caso afirmativo, especificar o grau de parentesco com essa criança e o tipo da fissura:

----- --
 ----- --
 ----- --
 ----- --

34. Os pais desta criança têm ou tiveram epilepsia?

A. MÃE: (0) não ( ) -
 (1) sim ( )
 (9) ignora ( )

B. PAI: (0) não ( ) -
 (1) sim ( )
 (9) ignora ( )

35. Os pais desta criança têm ou tiveram lepra?

A. MÃE: (0) não ( ) -
 (1) sim ( )
 (9) ignora ( )

B. PAI: (0) não ( ) -
 (1) sim ( )
 (9) ignora ( )

EXPOSIÇÃO DURANTE OS 4 PRIMEIROS MESES DE GESTAÇÃO

36. Que doenças a senhora teve?

A. Rubéola: (0) não ( )
(1) sim ( )
(9) ignora ( )

B. Pressão alta: (0) não ( )
(1) sim ( )
(9) ignora ( )

C. Convulsão: (0) não ( )
(1) sim ( )
(9) ignora ( )

D. Diabetes: (0) não ( )
(1) sim ( )
(9) ignora ( )

37. A senhora teve alguma doença que levou-a ao médico?

(0) não ( )
(1) sim ( )
(9) ignora ( )

38. Que remédios a senhora tomou?

A. anti-inflamatórios: (0) não ( )
(1) sim ( )
(9) ignora ( )

Em caso afirmativo, dar o nome e a dose:

B. anti-eméticos: (0) não ( )
(1) sim ( )
(9) ignora ( )

Em caso afirmativo, dar o nome e a dose:

C. anti-convulsivantes: (0) não ( )
(1) sim ( )
(9) ignora ( )

Em caso afirmativo, dar o nome e a dose:

D. anti-hipertensivos:: (0) não ( )
(1) sim ( )
(9) ignora ( )

Em caso afirmativo, dar o nome e a dose:

E. anti-alérgicos: (0) não ( )
(1) sim ( )
(9) ignora ( )

Em caso afirmativo, dar o nome e a dose:

F. anovulatórios:: (0) não ( )
(1) sim ( )
(9) ignora ( )

Em caso afirmativo, dar o nome e a dose:

G. complexos vitamínicos: (0) não ( )
(1) sim ( )
(9) ignora ( )

Em caso afirmativo, dar o nome e a dose:

H. tratamento lepra: (0) não ( )
(1) sim ( )
(9) ignora ( )

Em caso afirmativo, dar o nome e a dose:

I. provocar aborto: (0) não ( )
(1) sim ( )
(9) ignora ( )

Em caso afirmativo, dar o nome e a dose:

J. analgésicos: (0) não ( )
(1) sim ( )
(9) ignora ( )

Em caso afirmativo, dar o nome e a dose:

K. antibióticos: (0) não ( )
(1) sim ( )
(9) ignora ( )

Em caso afirmativo, dar o nome e a dose:

-----

39. Quantas vezes a senhora se submeteu a raio-X? -
- (0) 0 ( )
- (1) 1 ( )
- (2) 2 ( )
- (3) 3 ( )
- (4) 4 ( )
- (9) ignora ( )
40. Quantos cigarros por dia a senhora fumou? --
- ---
41. O marido da senhora fumava nesse período? -
- (0) não ( )
- (1) sim ( )
- (9) ignora ( )
42. A senhora bebia bebida alcoólica nesse período? -
- (0) não ( )
- (1) sim ( )
- (9) ignora ( )
43. Em caso afirmativo, dar o tipo e a dose de ingestão:
- dose -----
- dose -----
- dose -----
44. A senhora se submeteu a raio-X no período de 1 ano antes da gravidez desse filho? -
- (0) não ( )
- (1) sim ( )
- (9) ignora ( )
45. O pai dessa criança se submeteu a raio-X no período de 1 ano antes da senhora ficar grávida dessa criança? -
- (0) não ( )
- (1) sim ( )
- (9) ignora ( )

PARA O ENTREVISTADOR

46. Dê uma nota para a entrevista de 0 a 10:..... --

47. Data da entrevista: ____/____/____ ---

48. Duração, em minutos:..... --

49. Entrevistador: .....

50. Comentários do entrevistador: .....

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

ANEXO II

MANUAL

FORMULÁRIO

FISSURAS LÁBIO-PALATAIS -- FATORES DE RISCO

1. O principal objetivo do formulário é obter informações sobre variáveis que estejam associadas com a ocorrência de fissuras lábio-palatais.
2. Os formulários serão preenchidos por entrevistadores e as técnicas de entrevista e os problemas mais freqüentes durante o preenchimento serão discutidos a priori.
3. O entrevistador deverá rever todos os formulários que preencheu antes de entregá-los, com especial atenção para que estejam legíveis e que todas as questões sejam respondidas.
No caso de serem identificadas questões com mais de 1 resposta assinalada ou sem resposta, deverá ser realizada nova entrevista.
Recomenda-se revisão sistemática ao final de cada entrevista.
4. Colocar um X nas caselas ( ) que correspondem à resposta da questão.
Se a resposta exigir que se escreva alguma coisa, deverá ser feita de forma legível, em letra de forma.

SUCESSO

FISSURAS LÁBIO-PALATAIS: FATORES DE RISCO

O formulário deverá ser aplicado a todos os participantes desse inquérito. Seguem abaixo algumas recomendações para o seu preenchimento, identificadas pelo número da questão.

1. NOME:

Escrever, por extenso, o nome do entrevistado.

2. ATRIBUTO:

Assinalar, com um "X" na casela ( ), para a resposta adequada.

(1) Caso (X)__ todo entrevistado portador de fissura-lábio-palatina.

(2) Controle (X)__ todo entrevistado são, não portador de quaisquer anormalidades.

3. TIPO DE FISSURA:

Assinalar com um "X" a resposta adequada:

(1)labial(X): fissura no lábio

(2)palatina(X): fissura no palato

(3)lábio-palatina(X): fissura no lábio e no palato

(4)sem fissura(X): no caso do entrevistado ser controle

4. INSTITUIÇÃO:

Assinalar com um "X" a resposta adequada, ou seja, se o entrevistado for de:

(1) Araraquara (X)

(2) Bauru (X)

(3) S.Paulo (X)

(4) Londrina (X)

5. PROCEDÊNCIA:

Escrever, por extenso, o nome da cidade e o respectivo estado de onde o entrevistado veio.

INFORMAÇÕES GERAIS

6. SEXO:

Assinalar com um "X" a resposta certa.

7. QUAL A IDADE DE SEU FILHO?

Escrever, por extenso, a idade, que poderá variar de 00 (recém-nascido) a 12 meses exclusive.

8. IDADE DOS PAIS NA ÉPOCA DO NASCIMENTO DA CRIANÇA:

Escrever, por extenso, a idade em anos.

9. LOCAL DE MORADIA DA FAMÍLIA:

Escrever, por extenso, o nome da cidade e o respectivo estado em que a família do entrevistado morava nos 4 primeiros meses de gestação.

10. ERA ZONA RURAL OU URBANA?

Assinalar com um "X" a resposta adequada:

URBANA: relativo à cidade.

RURAL : relativo ao campo.

11. POLUIÇÃO:

Assinalar com um "X" a resposta adequada.

Entende-se por POLUIÇÃO, para a finalidade deste trabalho:

- gás de escapamento dos automóveis a motor Diesel;
- fuligens de usinas de álcool;
- fumaças de aquecedores e de caldeiras;
- resíduos de lavagens de tanques industriais lançados na água dos rios;
- dejetos de usinas nas águas dos rios e riachos;
- indústria automobilística.

12. TIPO DE POLUIÇÃO OU NOME DA EMPRESA POLUIDORA:

Anotar o tipo ou o nome da empresa que provoca a poluição.

13. e 14. GRAU DE INSTRUÇÃO:

No caso da mãe (ou do pai) da criança haver frequentado algum curso, especificar com um "X" discriminando se completou ou não.

A codificação será feita, conforme o seguinte código:

(0)-analfabeto	(X)
(1)-primário incompleto	(X)
(2)-primário completo	(X)
(3)-colegial incompleto	(X)
(4)-colegial completo	(X)
(5)-técnico incompleto	(X)
(6)-técnico completo	(X)
(7)-superior incompleto	(X)
(8)-superior completo	(X)
(9)-ignora	(X)

HISTÓRIA OCUPACIONAL

<-----I----->
1 ANO G 4 MESES

15. ATIVIDADES PRINCIPAIS DOS PAIS:

Escrever, por extenso, as atividades principais do pai e da mãe.

16. NESSE PERÍODO, O PAI TRABALHOU COMO LAVRADOR?
Assinalar, com um "X" a resposta adequada
17. O PAI COSTUMAVA PESSOALMENTE APLICAR PESTICIDAS OU HERBICIDAS NA LAVOURA?
Assinalar, com um "X" a resposta adequada.
18. O PAI TEVE INTOXICAÇÃO CAUSADA POR ESSES PRODUTOS?
Assinalar, com um "X", a resposta adequada.
19. 20. e 21. - análogas às questões 16, 17 e 18, referentes à mãe.
22. RENDA FAMILIAR ATUAL:
Anotar, em cruzados, a renda familiar atual.
A conversão em OTN será feita após a aplicação de cada questionário.
23. NÚMERO DE MORADORES NA CASA:
Anotar esse número.
24. NÚMERO DE GESTAÇÕES DA MÃE, INCLUINDO ESSA CRIANÇA:
Anotar, com um "X", a resposta adequada.
25. QUANTOS NASCIDOS VIVOS, INCLUINDO ESSA CRIANÇA:
Anotar, com um "X", a resposta adequada
26. QUANTOS NATI-MORTOS?
Anotar, com um "X", a resposta adequada.
NATI-MORTO: definição - é a morte do produto da concepção ocorrida antes de sua expulsão ou extração completa do corpo da mãe no período de 28 semanas de gestação e mais. A morte está indicada pelo fato de que depois dessa separação o feto nem respira nem manifesta nenhum sinal de vida.
27. QUANTOS ABORTOS?
Anotar, com um "X", a resposta adequada.
ABORTO: definição - é a morte do produto da concepção antes da sua expulsão ou extração completa do corpo da mãe, no período de 27 semanas de gestação ou menos.
28. QUAL O PESO DESSA CRIANÇA AO NASCIMENTO?
Anotar o peso em gramas.

HISTÓRIA FAMILIAR

29. EXISTE PARENTESCO ENTRE OS PAIS?
Assinalar, com um "X", a alternativa certa.
Em caso afirmativo, anotar o tipo de parentesco em letra de forma.

30. OS PAIS E AVÓS DESSA CRIANÇA SÃO FISSURADOS?
Assinalar, com um "X", a alternativa certa, para os itens A, B e C.
31. NÚMERO DE IRMÃOS (VIVOS, MORTOS OU NATI-MORTOS) DESTA CRIANÇA QUE TEM OU TIVERAM AS FISSURAS DO TIPO: A.LABIAL; B.PALATINA E C.LÁBIO-PALATINA:
Assinalar, com um "X", a alternativa certa, para os itens A, B e C.
32. A SENHORA SABE SE ALGUÉM MAIS DE SUA FAMÍLIA TEVE O PROBLEMA DE SEU FILHO? (PARA O CONTROLE, USAR O TERMO FISSURA).
Assinalar, com um "X", a resposta certa.
Para o CONTROLE deverá ser explicado o que é FISSURA.
33. EM CASO AFIRMATIVO, ESPECIFICAR O GRAU DE PARENTESCO COM ESSA CRIANÇA E O TIPO DE FISSURA.
Anotar, com letra de forma, o grau de parentesco e o tipo de fissura do qual é portador.
34. OS PAIS DESSA CRIANÇA TÊM OU TIVERAM EPILEPSIA?
Perguntar, para os itens A. e B., se existe história de desmaio, ataque ou epilepsia.
35. OS PAIS DESSA CRIANÇA TÊM OU TIVERAM LEPROSA?
Perguntar aos pais sobre essa doença de pele - lepra e anotar a alternativa certa, para os itens A. e B..

EXPOSIÇÃO NOS 4 PRIMEIROS MESES DE GESTAÇÃO

36. e 37. DOENÇAS:
Assinalar, com um "X", a resposta certa.
38. QUE REMÉDIOS A SENHORA TOMOU?
Assinalar, para todos os itens a alternativa certa, conforme a lista de medicamentos a seguir:

ANTI-INFLAMATÓRIOS

Algitanderil
Benflogin
Butazolidina
Cataflan
Feldene
Indocid
Indometacina
Parencime
Piroxene
Piroxicam
Profenid
Tanderil
Tandrila
Voltaren

ANTI-EMÉTICOS

Dramamine
Dramin B6
Emepride
Eucil
Fenergan
Neozine
Plasil
Vogalene

ANTI-CONVULSIVANTE

Comital L
Depakene
Diazepina
Dienpax
Fenobarbital
Gardenal
Hidantal
Noan
Rivotril
Tegretol
Valium

ANTI-ALÉRGICOS

Alergon
Benadryl
Caladryl
Celestamine
Celestone
Clistin
Descon
Polaramine
Profenid

ANTI-HIPERTENSIVOS

Adelfan Esidrex
Aldomet
Atenol
Capoten
Catapresan
Corgard
Furosemide
Hidralazina
Higroton
Hydromet
Metildopa
Minipress
Moduretic
Nifedipina
Pressuren
Propanolol
Reserpina

COMPLEXOS VITAMÍNICOS

Aprovit
Benerva
Cebion
Citrovit
Cluvisol
Combiron
Elevit Prenatal
Gestativ com flúor
Nartense
Natalins com flúor
Pré-Natal R
Rarical com vitaminas
Redoxon
Sustacal
Terragram M
Vitamina A
VitaminaB1

ANALGÉSICOS E ANTI-PIRÉTICOS

AAS
Algafan
Ac.Acetil Salicílico
Anador
Atroveran
Baralgin
Belacodid
Buscopan
Buferin
Cibalena
Commel
Dipirona
Dorflex
Doril
Ecasil
Espasmo Cibalena
Espasmo Plus
Indocid
Lisador
Magnopiról
Ronál
Sedalene
Tylenol

ANOVULATÓRIOS

Anfertil
Anovlar
Diane
Microvlar
Nordette
Primovlar
Trinordiol

TRATAMENTO LEPRO

Talidomida

39. QUANTAS VEZES A SENHORA SE SUBMETEU A RAIOS-X?
Assinalar a casela correspondente ao número correspondente.
40. QUANTOS CIGARROS POR DIA A SENHORA FUMOU?
Anotar esse número
41. O MARIDO DA SENHORA FUMAVA NESSE PERÍODO?
Assinalar a alternativa adequada.
42. A SENHORA BEBIA BEBIDA ALCOÓLICA?
Assinalar a alternativa adequada.
43. EM CASO AFIRMATIVO, DAR O TIPO E A DOSE DA INGESTÃO:
Escrever o tipo de bebida e a dose diária ou semanal ou mensal.
44. A SENHORA SE SUBMETEU A RAIOS-X NO PERÍODO DE 1 ANO ANTES DA GRAVIDEZ DESSE FILHO?
Assinalar, com um "X", a alternativa adequada.
45. O PAI DESSA CRIANÇA SE SUBMETEU A RAIOS-X NO PERÍODO DE 1 ANO ANTES DA SENHORA FICAR GRÁVIDA DESSA CRIANÇA?
Assinalar, com um "X", a alternativa adequada.

ANEXO III

CONVERSÃO DA RENDA PER CAPITA

Para o cálculo da renda per capita, tomou-se a renda familiar da seguinte forma: como o levantamento se referiu ao período agosto/1988 a agosto/1989 e considerando que as medidas governamentais na área econômica alteraram o sistema monetário do país, procedeu-se à conversão das rendas declaradas em dólar (US\$). Para a citada transformação, utilizou-se o valor médio, entre compra e venda, das cotações oficiais da moeda americana publicadas pelo Banco Central do Brasil, para o dia 15 de cada mês do período (Quadro I), visto que os salários mensais, na moeda brasileira, são fixos.

QUADRO I - COTAÇÃO DO DOLAR (US\$)*, SEGUNDO ANO, MÊS E MOEDA BRASILEIRA VIGENTE.

ANO	MÊS	CZ\$/US\$	NCZ\$/US\$
1988	Agosto	264,31	-
	Setembro	320,55	-
	Outubro	402,69	-
	Novembro	518,31	-
	Dezembro	659,73	-
1989	Janeiro	-	0,9970
	Fevereiro	-	0,9970
	Março	-	0,9970
	Abril	-	0,9970
	Maio	-	1,0975
	Junho	-	1,3445
	Julho	-	1,8775
	Agosto	-	2,4300

* = média entre valor de compra e venda da cotação oficial da moeda americana

ANEXO IV

FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA

As tabelas de contingência a seguir referem-se aos atributos de estudo, quais sejam, caso (Ca) e controle (Co), dado que foram expostos (EXP) ou não-expostos (NEXP) aos possíveis fatores de risco.

Estes atributos foram analisados segundo o local de moradia da mãe do caso ou do controle nos 4 primeiros meses de gestação e categorizados por : - amostra total (AT), quando o local de moradia se referia ao país todo; - município de São Paulo (SP), quando o local era o município de São Paulo; - não-município de São Paulo (NSP), quando o local era formado por municípios deste país, com exceção do município de São Paulo.

Foi calculado o risco relativo (RR) para cada tabela de contingência. Não houve preocupação em ajustes do risco relativo segundo os estratos porque pretendeu-se verificar se a cidade de São Paulo modificaria o comportamento da variável de análise.

Construiu-se a tabela a seguir para casos e controles da cidade de São Paulo e de fora dela e encontrou-se:

TABELA 1 - CASOS E CONTROLES DE SÃO PAULO E DE FORA DE SÃO PAULO.

	Ca	Co	
SP	48	104	152
NSP	306	346	652
	354	450	804

SP X Ca : OR = 0,52

NSP X Ca : OR = $1/0,52 = 1,92$

TABELA 2 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "ZONA RURAL".

	AT				SP				NSP			
	Ca	Co			Ca	Co			Ca	Co		
EXP	53	48	101		0	1	1		53	47	100	
NEXP	301	402	703		48	103	151		253	299	552	
	354	450	804		48	104	152		306	346	652	
	RR = 1,47				RR = 0,00				RR = 1,33			

TABELA 3 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "POLUIÇÃO"

	AT			SP			NSP		
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	103	97	200	28	26	54	75	71	146
NEXP	250	353	603	20	78	98	230	275	505
	353	450	803	48	104	152	305	346	651
	RR = 1,50			RR = 4,20			RR = 1,26		

TABELA 4 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "PAI-LAVRADOR".

	AT			SP			NSP		
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	60	69	129	5	0	5	55	69	124
NEXP	290	378	668	43	104	147	247	274	521
	350	447	797	48	104	152	302	343	645
	RR = 1,13			RR = ERRO			RR = 0,88		

TABELA 5 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "PAI - APLICAÇÃO DE PESTICIDA OU HERBICIDA NA LAVOURA".

	AT			SP			NSP		
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	31	25	56	2	0	2	29	25	54
NEXP	29	41	70	3	0	3	26	41	67
	60	66	126	5	0	5	55	66	121
	RR = 1,75			RR = ERRO			RR = 1,83		

TABELA 6 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "MÃE - LAVOURA".

	AT			SP			NSP		
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	26	42	68	1	0	1	25	42	67
NEXP	328	408	736	47	104	151	281	304	585
	354	450	804	48	104	152	306	346	652
	RR = 0,77			RR = ERRO			RR = 0,64		

TABELA 7 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "MÃE - APLICAÇÃO DE PESTICIDA OU HERBICIDA NA LAVOURA".

	AT			SP			NSP		
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	8	3	11	0	0	0	8	3	11
NEXP	18	39	57	1	0	1	17	39	56
	26	42	68	1	0	1	25	42	67
	RR = 5,78			RR = ERRO			RR = 6,12		

TABELA 8 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "PARENTESCO ENTRE OS PAIS".

	AT			SP			NSP		
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	9	16	25	1	5	6	8	11	19
NEXP	343	434	777	47	99	146	296	335	631
	352	450	802	48	104	152	304	346	650
	RR = 0,71			RR = 0,42			RR = 0,82		

TABELA 9 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "TER PARENTE FISSURADO".

AT			SP			NSP			
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	99	32	131	18	3	21	81	29	98
NEXP	255	418	673	30	101	131	225	317	543
	354	450	804	48	104	152	306	346	652
	RR = 5,07			RR = 20,20			RR = 3,94		

TABELA 10 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "MÃE COM EPILEPSIA".

AT			SP			NSP			
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	17	9	26	1	2	3	16	7	23
NEXP	337	441	778	47	102	149	290	339	629
	354	450	804	48	104	152	306	346	652
	RR = 2,47			RR = 1,09			RR = 2,67		

TABELA 11 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "PAI COM EPILEPSIA".

	AT			SP			NSP		
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	4	10	14	0	3	3	4	7	11
NEXP	348	437	785	48	101	149	300	336	636
	352	447	799	48	104	152	304	343	647
	RR = 0,50			RR = 0,00			RR = 0,64		

TABELA 12 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "MÃE COM HANSENÍASE".

	AT			SP			NSP		
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	1	1	2	0	0	0	1	1	2
NEXP	353	449	802	48	104	152	305	345	650
	354	450	804	48	104	152	306	346	652
	RR = 1,27			RR = ERRO			RR = 1,13		

TABELA 13 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "PAI COM HANSENÍASE".

AT				SP				NSP				
		Ca	Co			Ca	Co			Ca	Co	
EXP		0	1	1		0	1	1		0	0	
NEXP		352	446	798		48	103	151		304	343	647
		352	447	799		48	104	152		304	343	647
		RR = 0,00				RR = 0,00				RR = ERRO		

TABELA 14 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "MÃE - RUBÉOLA NOS 4 PRIMEIROS MESES DE GESTAÇÃO".

AT				SP				NSP				
		Ca	Co			Ca	Co			Ca	Co	
EXP		1	1	2		0	0	0		1	1	2
NEXP		351	449	800		48	104	152		303	345	648
		352	450	802		48	104	152		304	346	650
		RR = 1,28					RR = ERRO					RR = 1,14

TABELA 15 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "MÃE - HIPERTENSÃO NOS 4 PRIMEIROS MESES DE GESTAÇÃO".

	AT			SP			NSP		
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	35	43	78	8	6	14	27	37	64
NEXP	318	407	725	40	98	138	278	309	587
	353	450	803	48	104	152	305	346	651
	RR = 1,04			RR = 3,27			RR = 0,81		

TABELA 16 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "MÃE - CONVULSÃO NOS 4 PRIMEIROS MESES DE GESTAÇÃO".

	AT			SP			NSP		
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	5	13	18	0	1	1	5	12	17
NEXP	348	437	785	48	103	151	300	334	634
	353	450	803	48	104	152	305	346	651
	RR = 0,48			RR = 0,00			RR = 0,46		

TABELA 17 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "MÃE - DIABETES NOS 4 PRIMEIROS MESES DE GESTAÇÃO".

	AT			SP			NSP		
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	2	2	4	0	0	0	2	2	4
NEXP	351	448	799	48	104	152	303	344	647
	353	450	803	48	104	152	305	346	651
	RR = 1,28			RR = ERRO			RR = 1,14		

TABELA 18 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "MÃE - INGESTÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIO NOS 4 PRIMEIROS MESES DE GESTAÇÃO".

	AT			SP			NSP		
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	29	24	53	1	6	7	28	18	46
NEXP	325	426	751	47	98	145	278	328	606
	354	450	804	48	104	152	306	346	652
	RR = 1,58			RR = 0,35			RR = 1,84		

TABELA 19 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "MÃE - INGESTÃO DE ANTI-EMÉTICO NOS 4 PRIMEIROS MESES DE GESTAÇÃO".

AT				SP				NSP			
		Ca	Co			Ca	Co			Ca	Co
EXP		80	151	231	13	30	43	67	121	188	
NEXP		274	299	573	35	74	109	239	225	464	
		354	450	804	48	104	152	306	346	652	
RR = 0,58				RR = 0,92				RR = 0,52			

TABELA 20 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "MÃE - INGESTÃO DE ANTI-CONVULSIVANTE NOS 4 PRIMEIROS MESES DE GESTAÇÃO".

AT				SP				NSP				
		Ca	Co			Ca	Co			Ca	Co	
EXP		10	4		14	1	1		2	9	3	12
NEXP		7	5		12	0	1		1	7	4	11
		17	9		26	1	2		3	16	7	23
RR = 1,79				RR = ERRO				RR = 1,71				

TABELA 21 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "MÃE - INGESTÃO DE ANTI-HIPERTENSIVO NOS 4 PRIMEIROS MESES DE GESTAÇÃO".

	AT			SP			NSP		
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	19	26	45	4	5	9	15	21	36
NEXP	335	424	759	44	99	143	291	325	616
	354	450	804	48	104	152	306	346	652
	RR = 0,92			RR = 1,80			RR = 0,80		

TABELA 22 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "MÃE - INGESTÃO DE ANTI-ALÉRGICO NOS 4 PRIMEIROS MESES DE GESTAÇÃO".

	AT			SP			NSP		
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	14	14	28	2	2	4	12	12	24
NEXP	340	436	776	46	102	148	294	334	628
	354	450	804	48	104	152	306	346	652
	RR = 1,28			RR = 2,22			RR = 1,14		

TABELA 23 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "MÃE - INGESTÃO DE ANOVULATÓRIO NOS 4 PRIMEIROS MESES DE GESTAÇÃO".

	AT			SP			NSP		
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	16	21	37	2	2	4	14	19	33
NEXP	338	429	767	46	102	148	292	327	619
	354	450	804	48	104	152	306	346	652
	RR = 0,97			RR = 2,22			RR = 0,82		

TABELA 24 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "MÃE - INGESTÃO DE COMPLEXO VITAMÍNICO NOS 4 PRIMEIROS MESES DE GESTAÇÃO".

	AT			SP			NSP		
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	215	327	542	27	74	101	188	253	441
NEXP	139	123	262	21	30	51	118	93	211
	354	450	804	48	104	152	306	346	652
	RR = 0,58			RR = 0,52			RR = 0,58		

TABELA 25 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "MÃE - FEZ TRATAMENTO PARA HANSEN NOS 4 PRIMEIROS MESES DE GESTAÇÃO".

AT				SP				NSP				
		Ca	Co			Ca	Co			Ca	Co	
EXP		1	1	2		0	0	0		1	1	2
NEXP		0	0	0		0	0	0		0	0	0
		1	1	2		0	0	0		1	1	2
RR = ERRO				RR = ERRO				RR = ERRO				

TABELA 26 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "MÃE - INGESTÃO DE ABORTIVO NOS 4 PRIMEIROS MESES DE GESTAÇÃO".

AT				SP				NSP				
		Ca	Co			Ca	Co			Ca	Co	
EXP		8	13	21		0	2	2		8	11	19
NEXP		346	437	783		48	102	150		298	335	633
		354	450	804		48	104	152		306	346	652
RR = 0,78				RR = 0,00				RR = 0,82				

TABELA 27 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "MÃE - INGESTÃO DE ANALGÉSICO NOS 4 PRIMEIROS MESES DE GESTAÇÃO".

AT				SP				NSP			
		Ca	Co			Ca	Co			Ca	Co
EXP		116	179			18	38			98	141
NEXP		238	271			30	66			208	205
		354	450			48	104			306	346
		RR = 0,74				RR = 1,04				RR = 0,69	

TABELA 28 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "MÃE - INGESTÃO DE ANTIBIÓTICO NOS 4 PRIMEIROS MESES DE GESTAÇÃO".

AT				SP				NSP			
		Ca	Co			Ca	Co			Ca	Co
EXP		19	30			1	7			18	23
NEXP		335	420			47	97			288	323
		354	450			48	104			306	346
		RR = 0,79				RR = 0,29				RR = 0,88	

TABELA 29 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "MÃE - EXPOSIÇÃO AO RX NOS 4 PRIMEIROS MESES DE GESTAÇÃO".

AT			SP			NSP			
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	17	2	19	3	0	3	14	2	16
NEXP	337	448	785	45	104	149	292	344	636
	354	450	804	48	104	152	306	346	652
RR = 11,30			RR = ERRO			RR = 8,25			

TABELA 30 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "MÃE - EXPOSIÇÃO AO RX 1 ANO ANTES DA GESTAÇÃO".

AT			SP			NSP			
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	32	51	83	6	13	19	26	38	64
NEXP	322	399	721	42	91	133	280	308	588
	354	450	804	48	104	152	306	346	652
	RR = 0,78			RR = 1,00			RR = 0,75		

TABELA 31 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "PAI - EXPOSIÇÃO AO RX 1 ANO ANTES DA GESTAÇÃO DA MÃE".

	AT			SP			NSP		
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	30	64	94	3	16	19	27	48	75
NEXP	317	377	694	45	88	133	272	289	561
	347	441	788	48	104	152	299	337	636
	RR = 0,56			RR = 0,37			RR = 0,60		

TABELA 32 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "MÃE - HÁBITO DE FUMAR".

	AT			SP			NSP		
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	102	111	213	17	26	43	85	85	170
NEXP	252	339	591	31	78	109	221	261	482
	354	450	804	48	104	152	306	346	652
	RR = 1,24			RR = 1,65			RR = 1,18		

TABELA 33 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "PAI - HÁBITO DE FUMAR".

	AT			SP			NSP		
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	204	239	443	30	56	86	174	183	357
NEXP	149	211	360	18	48	66	131	163	294
	353	450	803	48	104	152	305	346	651
	RR = 1,21			RR = 1,43			RR = 1,18		

TABELA 34 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA LABIAL OU LÁBIO-PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "MÃE - INGESTÃO DE BEBIDA ALCOÓLICA".

	AT			SP			NSP		
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	2	61	63	1	13	14	1	48	49
NEXP	352	389	741	47	91	138	305	298	603
	354	450	804	48	104	152	306	346	652
	RR = 0,04			RR = 0,15			RR = 0,02		

ANEXO V

FISSURA PALATINA

As tabelas de contingência a seguir referem-se aos atributos de estudo, quais sejam, caso (Ca) e controle (Co), dado que foram expostos (EXP) ou não-expostos (NEXP) aos possíveis fatores de risco.

Estes atributos foram analisados segundo o local de moradia da mãe do caso ou do controle nos 4 primeiros meses de gestação e categorizados por : - amostra total (AT), quando o local de moradia se referia ao país todo; - município de São Paulo (SP), quando o local era o município de São Paulo; - não-município de São Paulo (NSP), quando o local era formado por qualquer município deste país, com exceção do município de São Paulo.

Foi calculado o risco relativo (RR) para cada tabela de contingência. Não houve preocupação em ajustes do risco relativo segundo os estratos porque pretendeu-se verificar se a cidade de São Paulo modificaria o comportamento da variável de análise.

Construiu-se a tabela a seguir para casos e controles da cidade de São Paulo e de fora dela e encontrou-se:

TABELA 1 - CASOS E CONTROLES DE SÃO PAULO E DE FORA DE SÃO PAULO.

	Ca	Co	
SP	13	104	117
NSP	83	346	429
	96	450	546

SP X Ca : OR = 0,52

NSP X Ca : OR = $1/0,52 = 1,92$

TABELA 2 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "ZONA RURAL".

	AT			SP			NSP		
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	5	48	53	0	1	1	5	47	52
NEXP	91	402	493	13	103	116	78	299	377
	96	450	546	13	104	117	83	346	429
	RR = 0,46			RR = 0,00			RR = 0,41		

TABELA 3 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "POLUIÇÃO".

AT				SP				NSP			
		Ca	Co			Ca	Co			Ca	Co
EXP		42	97	139	10	26	36	32	71	103	
NEXP		54	353	407	3	78	81	51	275	326	
		96	450	546	13	104	117	83	346	429	
		RR = 2,83				RR = 10,00				RR = 2,43	

TABELA 4 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "PAI-LAVOURA".

AT				SP				NSP				
		Ca	Co			Ca	Co			Ca	Co	
EXP		11	69		80	0	0		0	11	69	80
NEXP		82	378		460	12	104		116	70	274	344
		93	447		540	12	104		116	81	343	424
		RR = 0,73				RR = ERRO				RR = 0,62		

TABELA 5 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "PAI - APLICAÇÃO DE PESTICIDA OU HERBICIDA NA LAVOURA".

AT				SP				NSP			
		Ca	Co			Ca	Co			Ca	Co
EXP		9	25			0	0			9	25
NEXP		2	41			0	0			2	41
		11	66			0	0			11	66
RR = 7,38				RR = ERRO				RR = 7,38			

TABELA 6 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "MÃE - LAVOURA".

AT				SP				NSP			
		Ca	Co			Ca	Co			Ca	Co
EXP		3	42			1	0			2	42
NEXP		93	408			12	104			81	304
		96	450			13	104			83	346
RR = 0,31				RR = ERRO				RR = 0,18			

TABELA 7 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "MÃE - APLICAÇÃO DE PESTICIDA OU HERBICIDA NA LAVOURA".

	AT				SP				NSP		
	Ca	Co			Ca	Co			Ca	Co	
EXP	0	3	3		0	0	0		0	3	3
NEXP	3	39	42		1	0	1		2	39	41
	3	42	45		1	0	1		2	42	44
	RR = 0,00				RR = ERRO				RR = 0,00		

TABELA 8 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "MÃE - PARENTESCO ENTRE OS PAIS".

	AT				SP				NSP		
	Ca	Co			Ca	Co			Ca	Co	
EXP	2	16	18		0	5	5		2	11	13
NEXP	94	434	528		13	99	112		81	335	416
	96	450	546		13	104	117		83	346	429
	RR = 0,58				RR = 0,00				RR = 0,75		

TABELA 9 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "TER PARENTE FISSURADO".

AT			SP			NSP			
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	18	32	50	4	3	7	14	29	43
NEXP	78	418	496	9	101	110	69	317	386
	96	450	546	13	104	117	83	346	429
RR = 3,01			RR = 14,96			RR = 2,22			

TABELA 10 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "MÃE COM EPILEPSIA".

AT			SP			NSP			
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	2	9	11	0	2	2	2	7	9
NEXP	94	441	535	13	102	115	81	339	420
	96	450	546	13	104	117	83	346	429
	RR = 1,04			RR = 0,00			RR = 1,20		

**TABELA 11 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA PALATINA E DE CONTROLES
SEGUNDO "PAI COM EPILEPSIA".**

AT			SP			NSP			
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	1	10	11	0	3	3	1	7	8
NEXP	92	437	529	12	101	113	80	336	416
	93	447	540	12	104	116	81	343	424
	RR = 0,48			RR = 0,00			RR = 0,60		

**TABELA 12 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA PALATINA E DE CONTROLES
SEGUNDO "MÃE COM HANSENÍASE".**

AT			SP			NSP		
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co
EXP	0	1	1	0	0	0	0	1
NEXP	96	449	545	13	104	117	83	345
	96	450	546	13	104	117	83	346
	RR = 0,00			RR = ERRO			RR = 0,00	

**TABELA 13 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA PALATINA E DE CONTROLES
SEGUNDO "PAI COM HANSENÍASE".**

	AT			SP			NSP		
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	0	1	1	0	1	1	0	0	0
NEXP	95	446	541	13	103	116	82	343	425
	95	447	542	13	104	117	82	343	425
	RR = 0,00			RR = 0,00			RR = ERRO		

**TABELA 14 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA PALATINA E DE CONTROLES
SEGUNDO "MÆE - RUBÉOLA".**

	AT			SP			NSP		
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	2	1	3	1	0	1	1	1	2
NEXP	94	449	543	12	104	116	82	345	427
	96	450	546	13	104	117	83	346	429
	RR = 9,55			RR = ERRO			RR = 4,21		

**TABELA 15 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA PALATINA E DE CONTROLES
SEGUNDO "MÃE - HIPERTENSÃO".**

	AT			SP			NSP		
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	11	43	54	2	6	8	9	37	46
NEXP	85	407	492	11	98	109	74	309	383
	96	450	546	13	104	117	83	346	429
	RR = 1,22			RR = 2,97			RR = 1,02		

**TABELA 16 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA PALATINA E DE CONTROLES
SEGUNDO "MÃE - CONVULSÃO".**

	AT			SP			NSP		
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	1	13	14	0	1	1	1	12	13
NEXP	95	437	532	13	103	116	82	334	416
	96	450	546	13	104	117	83	346	429
	RR = 0,35			RR = 0,00			RR = 0,34		

**TABELA 17 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA PALATINA E DE CONTROLES
SEGUNDO "MÃE - DIABETES".**

AT			SP			NSP			
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	1	2	3	0	0	0	1	2	3
NEXP	95	448	543	13	104	117	82	344	426
	96	450	546	13	104	117	83	346	429
	RR = 2,36			RR = ERRO			RR = 2,10		

**TABELA 18 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA PALATINA E DE CONTROLES
SEGUNDO "INGESTÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIO NOS 4 PRIMEI-
ROS MESES DE GESTAÇÃO".**

AT			SP			NSP			
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	3	24	27	0	6	6	3	18	21
NEXP	93	426	519	13	98	111	80	328	408
	96	450	546	13	104	117	83	346	429
	RR = 0,57			RR = 0,00			RR = 0,68		

**TABELA 19 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA PALATINA E DE CONTROLES
SEGUNDO "INGESTÃO DE ANTI-EMÉTICO NOS 4 PRIMEIROS ME-
SES DE GESTAÇÃO".**

	AT			SP			NSP		
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	19	151	170	2	30	32	17	121	138
NEXP	77	299	376	11	74	85	66	225	291
	96	450	546	13	104	117	83	346	429
	RR = 0,49			RR = 0,45			RR = 0,48		

**TABELA 20 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA PALATINA E DE CONTROLES
SEGUNDO "INGESTÃO DE ANTI-CONVULSIVANTE NOS 4 PRIMEI-
ROS MESES DE GESTAÇÃO".**

	AT			SP			NSP		
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	0	4	4	0	1	1	0	3	3
NEXP	2	5	7	0	1	1	2	4	6
	2	9	11	0	2	2	2	7	9
	RR = 0,00			RR = ERRO			RR = 0,00		

TABELA 21 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "INGESTÃO DE ANTI-HIPERTENSIVO NOS 4 PRIMEIROS MESES DE GESTAÇÃO".

	AT			SP			NSP		
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	6	26	32	1	5	6	5	21	26
NEXP	90	424	514	12	99	111	78	325	403
	96	450	546	13	104	117	83	346	429
	RR = 1,09			RR = 1,65			RR = 0,99		

TABELA 22 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "INGESTÃO DE ANTI-ALÉRGICO NOS 4 PRIMEIROS MESES DE GESTAÇÃO".

	AT			SP			NSP		
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	4	14	18	0	2	2	4	12	16
NEXP	92	436	528	13	102	115	79	334	413
	96	450	546	13	104	117	83	346	429
	RR = 1,35			RR = 0,00			RR = 1,41		

TABELA 23 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "INGESTÃO DE ANOVULATÓRIO NOS 4 PRIMEIROS MESES DE GESTAÇÃO".

	AT			SP			NSP		
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	5	21	26	1	2	3	4	19	23
NEXP	91	429	520	12	102	114	79	327	406
	96	450	546	13	104	117	83	346	429
	RR = 1,12			RR = 4,25			RR = 0,87		

TABELA 24 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "INGESTÃO DE COMPLEXO VITAMÍNICO NOS 4 PRIMEIROS MESES DE GESTAÇÃO".

	AT			SP			NSP		
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	59	327	386	12	74	86	47	253	300
NEXP	37	123	160	1	30	31	36	93	129
	96	450	546	13	104	117	83	346	429
	RR = 0,60			RR = 4,86			RR = 0,48		

TABELA 25 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "INGESTÃO DE TALIDOMIDA NOS 4 PRIMEIROS MESES DE GESTAÇÃO".

		AT		
		Ca	Co	
EXP		0	1	1
NEXP		0	0	0
		0	1	1
		RR = ERRO		

		SP		
		Ca	Co	
EXP		0	0	0
NEXP		0	0	0
		0	0	0
		RR = ERRO		

		NSP		
		Ca	Co	
EXP		0	1	1
NEXP		0	0	0
		0	1	1
		RR = ERRO		

TABELA 26 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "INGESTÃO DE ABORTIVO NOS 4 PRIMEIROS MESES DE GESTAÇÃO".

		AT		
		Ca	Co	
EXP		3	13	16
NEXP		93	437	530
		96	450	546
		RR = 1,08		

		SP		
		Ca	Co	
EXP		1	2	3
NEXP		12	102	114
		13	104	117
		RR = 4,25		

		NSP		
		Ca	Co	
EXP		2	11	13
NEXP		81	335	416
		83	346	429
		RR = 0,75		

TABELA 27 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA PALATINA E DE CASOS CONTROLES SEGUNDO "INGESTÃO DE ANALGÉSICO NOS 4 PRIMEIROS MESES DE GESTAÇÃO".

AT				SP				NSP				
		Ca	Co			Ca	Co			Ca	Co	
EXP		41	179		220	4	38		42	37	141	178
NEXP		55	271		326	9	66		75	46	205	251
		96	450		546	13	104		117	83	346	429
		RR = 1,13				RR = 0,77				RR = 1,17		

TABELA 28 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA PALATINA E DE CONTROLES SEGUNDO "INGESTÃO DE ANTIBIÓTICO NOS 4 PRIMEIROS MESES DE GESTAÇÃO".

AT				SP				NSP				
		Ca	Co			Ca	Co			Ca	Co	
EXP		3	30		33	0	7		7	3	23	26
NEXP		93	420		513	13	97		110	80	323	403
		96	450		546	13	104		117	83	346	429
		RR = 0,45				RR = 0,00				RR = 0,53		

**TABELA 29 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA PALATINA E DE CONTROLES
SEGUNDO "MÃE - EXPOSIÇÃO AO RX NOS 4 PRIMEIROS MESES
DE GESTAÇÃO".**

AT				SP				NSP						
		Ca	Co			Ca	Co			Ca	Co			
EXP		8	2	10		1	0	1		7	2	9		
NEXP		88	448	536		12	104	116		76	344	420		
		96	450	546			13	104	117			83	346	429
RR = 20,36				RR = ERRO				RR = 15,84						

**TABELA 30 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA PALATINA E DE CONTROLES
SEGUNDO "MÃE - EXPOSIÇÃO AO RX 1 ANO ANTES DA GESTA-
ÇÃO".**

AT			SP			NSP			
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	13	51	64	1	13	14	12	38	50
NEXP	83	399	482	12	91	103	71	308	379
	96	450	546	13	104	117	83	346	429
	RR = 1,23			RR = 0,58			RR = 1,37		

**TABELA 31 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA PALATINA E DE CONTROLES
SEGUNDO "PAI - EXPOSIÇÃO AO RX 1 ANO ANTES DA GESTA-
ÇÃO DA MÃE".**

	AT			SP			NSP		
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	7	64	71	1	16	17	6	48	54
NEXP	86	377	463	11	88	99	75	289	364
	93	441	534	12	104	116	81	337	418
	RR = 0,48			RR = 0,50			RR = 0,48		

**TABELA 32 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA PALATINA E DE CONTROLES
SEGUNDO "MÃE - HÁBITO DE FUMAR".**

	AT			SP			NSP		
	Ca	Co		Ca	Co		Ca	Co	
EXP	22	111	133	4	26	30	18	85	103
NEXP	74	339	413	9	78	87	65	261	326
	96	450	546	13	104	117	83	346	429
	RR = 0,91			RR = 1,33			RR = 0,85		

**TABELA 33 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA PALATINA E DE CONTROLES
SEGUNDO "PAI - HÁBITO DE FUMAR".**

AT				SP				NSP			
		Ca	Co			Ca	Co			Ca	Co
EXP		50	239			9	56			41	183
NEXP		45	211			4	48			41	163
		95	450			13	104			82	346
RR = 0,98				RR = 1,93				RR = 0,89			

**TABELA 34 - NÚMERO DE CASOS DE FISSURA PALATINA E DE CONTROLES
SEGUNDO "MÃE - INGESTÃO DE BEBIDA ALCOÓLICA NOS 4
PRIMEIROS MESES DE GESTAÇÃO".**

AT				SP				NSP			
		Ca	Co			Ca	Co			Ca	Co
EXP		3	61			1	13			2	48
NEXP		93	389			12	91			81	298
		96	450			13	104			83	346
RR = 0,21				RR = 0,58				RR = 0,15			