**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS**

DANIELA VERA CRUZ DOS SANTOS

**Riscos de recorrência em famílias
com fissura labiopalatina não sindrômica**

**BAURU
2012**

DANIELA VERA CRUZ DOS SANTOS

**Riscos de recorrência em famílias
com fissura labiopalatina não sindrômica**

Dissertação apresentada ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Área de Concentração: Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas.

Orientadora: Dra. Nancy Mizue Kokitsu Nakata

BAURU

2012

**AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE
TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA
FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.**

Santos, Daniela Vera Cruz dos

Sa59r Riscos de recorrência em famílias com fissura labiopalatina
não sindrômica / Daniela Vera Cruz dos Santos. Bauru, 2012.
128p.; il.; 30cm.

Dissertação (Mestrado – Área de Concentração: Fissuras
Orofaciais e Anomalias Relacionadas) – Hospital de
Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São
Paulo.

Orientadora: Dra. Nancy Mizue Kokitsu Nakata

1. Fissura labial. 2. Fissura palatina. 3. Risco.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Daniela Vera Cruz dos Santos

Dissertação apresentada ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação. Área de Concentração: Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas.

Aprovado em: ____/____/2012

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Dra. Nancy Mizue Kokitsu Nakata

Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais-USP

Profa. Dra. Daniela Gamba Garib Carreira

Presidente da Comissão de Pós-Graduação, HRAC-USP

Data de depósito da dissertação junto à SPG: ____/____/2012

DANIELA VERA CRUZ DOS SANTOS

Nascimento	14 de setembro de 1980 Bauru – SP
2000-2006	Curso de Graduação em Biomedicina na Universidade de Marília.
2007-2008	Auxiliar de Pesquisa no Programa de Prevenção em Fissuras Orofaciais do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo.
2008 até a presente data	Técnica de Laboratório no Programa de Prevenção em Fissuras Orofaciais do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo.
2009-2012	Curso de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, nível Mestrado, Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo.
2010-2011	Curso de Especialização em Ativação de Processos de Mudança na Formação Superior de Profissionais de Saúde na Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, da Fundação Oswaldo Cruz.

DEDICATÓRIA

À minha filha Isadora...

... pela compreensão na ausência, pelos gestos na presença, pelo amor, pelas alegrias e por fazer parte da minha vida.

Ao meu querido pai Sidnei...

... pela minha vida, amor, dedicação contínua, sem medir esforços para me ajudar.

À minha querida mãe Elizabete...

... por abrir mão dos seus sonhos para trilhar os meus, pelo amor incondicional, paciência, compreensão e cuidados dispensados à minha filha, fundamentais para a realização deste trabalho.

Ao querido Ivan e todos os nossos familiares...

... pelo apoio e cuidados com a nossa Isadora, na minha ausência.

Aos queridos avós Clodoaldo (*in memoriam*) e Zilda e Tia Eliana...

... pelo incentivo aos estudos, carinho e apoio em todas as situações.

Aos pacientes e seus familiares...

... pela confiança depositada em mim e em nossa Instituição para a realização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por todas as oportunidades, por ser a luz que ilumina o meu caminho, refúgio nos momentos difíceis e fonte de renovação para seguir em frente.

Ao **Prof. Dr. José Alberto de Souza Freitas**, pelo apoio nas horas difíceis, pelo imenso e valioso incentivo à minha carreira e por viabilizar esta Instituição.

À **Profa. Dra. Inge Elly Kiemle Trindade**, ex-coordenadora do Programa de Pós-Graduação do HRAC/USP, pelo apoio inicial.

À **Priscila Copede Frascarelli Freitas**, chefe imediata do PPFO (Programa de Prevenção de Fissuras Orofaciais), pela valiosa oportunidade de realizar a Pós-Graduação.

À **Dra. Maria Leine Guion de Almeida** e ao **Prof. Dr. Paulo Aberto Otto**, pelas contribuições no Exame de Qualificação.

Ao **Prof. Dr. Antônio Richieri da Costa**, por sua humildade em compartilhar conhecimentos e pela disponibilidade no esclarecimento de dúvidas.

Ao **Prof. Dr. José Roberto Pereira Lauris**, pelos esclarecimentos de dúvidas e análise estatística criteriosa.

À **Dra. Marie Tolarová** que, durante sua visita ao HRAC/USP, contribuiu com valiosas sugestões.

Ao **Márcio Renato Talhacolo**, **Sandro Scalassara** e, em especial ao **Rafael Ribeiro Gomide** e **Kenzo Matuzawa** pela elaboração e manutenção do sistema de informatização.

À funcionária **Flávia Cintra** estatista do HRAC/USP, pelas dúvidas esclarecidas.

À **Dra. Roseli Maria Zechi Ceide** e **Dra. Siulan Vendramini Paulovich Pittoli**, pelas dúvidas esclarecidas e, **Dr. Jenneke van den Ende** pela revisão do abstract.

Às amigas de setor, **Juliana Mercado Santos**, **Cíntia Carolina Dalastti** e **Priscila Padilha Moura**, grandes companheiras diárias, pela paciência e apoio nos momentos em que necessitei de compreensão ou nos quais estive ausente. Obrigada pelo respeito e incentivos constantes, sempre fundamentais.

Aos funcionários, **Rosemari Frediane** do Serviço de Informática Hospitalar (CPD), **Poliane Simalha**, **Célia Gasparelli** e **Marinês Carlone** da Central de Agendamento, a **Ms. Camila Alvarez** do Setor de Comunicação, **Maristela Coelho** e **Ana Regina Carvalho** da Seção de Documentação e Informação, a **Rosemeire Botelho** e **Denise Giacheti** da Unidade de Ensino e Pesquisa e, a **todos os funcionários** da Seção de Arquivo de Prontuários e Setor de Recepção e Registro, obrigada.

À **Andréia Cristina da Silva**, **Rogério da Silveira** e **Maria José Bento Lopes**, funcionários da Secretaria de Pós-Graduação, pelo excelente trabalho para com os alunos, e pelo apoio e disponibilidade em todos os momentos necessários.

Às **amigas de pós-graduação Ms. Roberta Ribeiro** e **Ms. Fernanda Ribeiro**, pelas conversas, anseios e alegrias compartilhadas durante esses anos e, a **Ms. Renata Belmonte Ramalho**, **Fernando Tamarozzi** e **Renata Teixeira** pela grande amizade, pelas alegrias compartilhadas, pelo carinho, apoio e companhia.

A todos os meus **familiares** e **amigos**, que sempre torceram por mim, motivando-me com palavras e gestos de encorajamento.

A **todos os profissionais** do HRAC/USP e **colegas da Pós-Graduação**, que colaboraram, direta ou indiretamente, para a realização desse projeto, o meu muito obrigada.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À minha orientadora,

Dra. Nancy Mizue Kokitsu Nakata

*Pelo exemplo de sabedoria, profissionalismo e postura criteriosa na condução
deste trabalho científico.*

*Agradeço, infinitamente, por sua paciência e por seus
ensinamentos, sempre presentes e, os quais, tive o privilégio de receber.*

*À pesquisadora, de admirável competência,
agradeço, imensamente, a confiança depositada em mim.*

Meu eterno agradecimento e profunda admiração.

E, ao pesquisador,

Prof. Dr. Paulo Alberto Otto

*Pela disponibilidade incansável, pela simpatia inigualável e pelos preciosos
ensinamentos sobre Genética Quantitativa,
fundamentais para a finalização deste trabalho.*

Muito obrigada!

“Não há saber que esteja pronto e completo.
O saber tem historicidade pelo fato de se constituir
durante a história e não antes da história e nem fora dela.
Então, o saber novo nasce da velhice de um saber
que antes foi novo também. E já nasce com a humildade
de quem espera que um dia envelheça e suma,
para que o outro o substitua”.

(Paulo Freire)

RESUMO

Santos DVC. Riscos de recorrência em famílias com fissura labiopalatina não síndrômica [dissertação]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2012.

Objetivos: determinar o número de indivíduos com fissura labiopalatina não síndrômica (FLPNS) no núcleo familiar; determinar a presença de consanguinidade parental na presente casuística; descrever as eventuais anomalias menores observadas na amostra; e, estimar os riscos de recorrência familiar para probando/filhos, nos diferentes grupos de fissura labiopalatina. **Metodologia:** O estudo retrospectivo e prospectivo constituiu uma amostra de 841 indivíduos, cadastrados no HRAC/USP. Os critérios mínimos para a inclusão foram: presença de FLPNS e existência de filhos (exceto os adotados) dos probandos. A amostra foi dividida em dois grupos, Grupo I: probandos com fissura de lábio com ou sem fissura de palato (FL+/-FP) e Grupo II: probandos com fissura de palato (FP). **Resultados:** Do total de 841 indivíduos, 660 (237M e 423F) constituíram o Grupo I e 181 (41M e 140F), o Grupo II. Consanguinidade parental foi observada em 2,2% dos indivíduos do Grupo I e, 0,6% do Grupo II. No Grupo I, 12,3% dos indivíduos apresentaram até duas anomalias menores e, no Grupo II, 21,0%; sendo hipoplasia de face média a anomalia menor mais frequente, em ambos os grupos. A frequência de recorrência familiar (pai, mãe, irmãos do propósito), no Grupo I, foi de 14,0%, enquanto que, no Grupo II, de 11,0%. Já, em relação ao cálculo dos riscos de recorrência, determinou-se risco de 5,3% IC (Intervalo de confiança) a 95% (4,2% - 6,7%) para propósito(a)/filho(a) e de 4,3% IC 95% (2,6% - 6,8%) para o Grupo I e II, respectivamente, considerando-se risco para um casal com um dos progenitores afetados, independente do gênero do probando para o primeiro filho(a) afetado(a). Por outro lado, considerando-se o gênero dos probandos, no Grupo I, obteve-se risco de recorrência de 2,7% IC 95% (1,6% - 4,0%) para filho(a) de probando feminino e risco de recorrência de 6,2% com IC 95% (4,3% - 8,7%) para filho(a) de probando masculino e, no Grupo II observou-se risco de recorrência de 4,5% IC 95% (2,4% - 7,4%) para o primeiro filho(a) afetado(a) de probando feminino e risco de 3,9% com IC 95% (1,0% - 9,7%) para o primeiro filho(a) afetado(a) de probando masculino. **Conclusões:** O presente estudo mostrou que o valor do risco de recorrência encontrado no grupo de indivíduos com FL+/-FP foi similar ao do grupo com FP, sem identificação do gênero; o risco de recorrência probando/filho, no Grupo I, foi duas vezes maior para os probandos do gênero masculino do que para o feminino e, no Grupo II, os riscos de recorrência foram similares para probandos de ambos os gêneros.

Descritores: Fissura labial. Fissura palatina. Risco.

ABSTRACT

Santos DVC. Recurrence risks in families with nonsyndromic cleft lip and palate [dissertation]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2012.

Purposes: to determine the number of individuals with nonsyndromic cleft lip and palate (NSCLP) within the familial nucleus; to determine the presence of parental consanguinity in the sample; to describe the possible minor anomalies observed in the sample; and to estimate the recurrence risks for the proband's children in the different groups of cleft lip and palate. **Methods:** The retrospective and prospective study was based on a sample of 841 individuals, registered at the Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo (HRAC/USP). The minimum criteria used for inclusion were: presence of NSCLP and the existence of biological children of the proband's. The sample was divided into two groups, Group I: proband's with cleft lip with or without cleft palate (CL+/-CP) and Group II: proband's with cleft palate (CP). **Results:** From the total of 841 individuals, 660 (237M and 423F) constituted Group I and 181 (41M and 140F), Group II. Parental consanguinity was observed in 2.2% of the individuals in Group I and in 0.6% in Group II. In Group I 12.3% of the individuals presented up to two minor anomalies and in Group II 21.0%; mid-face hypoplasia was the most frequent minor anomaly observed in both groups. The frequency of familial cases in Group I was 14.0%, while in Group II it was 11%. By estimation of the recurrence risk, a risk of 5.3% SR (statistical reliability) 95% (4.2% - 6.7%) and of 4.3% SR 95% (2.6% - 6.8%) was determined for the proband's child in Group I and II respectively, with one affected parent, independent of the proband's gender. On the other hand, considering the proband's gender, in Group I a recurrence risk of 2.7% SR 95% (1.6% - 4.0%) was obtained for the child of a female proband and a recurrence risk of 6.2% SR 95% (4.3% - 8.7%) for the child of a male probando. In Group II a recurrence risk of 4.5% SR 95% (2.4% - 7.4%) was observed for a female proband and a risk of 3.9% SR 95% (1.1% - 9.7%) for a male proband. **Conclusion:** The present study showed that the recurrence risk in the CL+/-CP group was similar when compared to the group with CP, without taking into account the gender of the proband; the recurrence risk, in Group I was twice as high a male proband as for a female proband, while in Group II the recurrence risk was similar for the proband's of either gender.

Keywords: Cleft lip. Cleft palate. Risk.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Curva normal do modelo de limiar multifatorial.....	44
Figura 2 -	Relação entre limiares feminino e masculino para uma característica multifatorial.....	45
Figura 3 -	Esquema ilustrativo do palato demonstrando a fragmentação maxilar nos três principais tipos de fissura labiopalatina. (A) fissura do palato primário (fissura pré-forame incisivo), (B) fissura do palato primário e secundário (fissura transforame incisivo) e (C) fissura do palato secundário (fissura pós-forame incisivo).....	47
Figura 4 -	Heredogramas mostrando os diferentes riscos de recorrência de fissura de lábio e fissura de lábio e palato não sindrômica.....	54
Figura 5 -	Heredogramas mostrando os diferentes riscos de recorrência de fissura de palato não sindrômica.....	54
Figura 6 -	A-D: Diferentes graus de acometimento de fissura de lábio (Grupo I); E1-G2: Diferentes graus de acometimento de fissura de lábio e palato (Grupo I).....	66
Figura 7 -	Diferentes graus de acometimento de fissura de palato (Grupo II).....	66
Figura 8 -	Distribuição da amostra quanto ao gênero dos probandos.....	74
Figura 9 -	Descrição de casos familiares, segundo o gênero do probando e filho, no Grupo I.....	81
Figura 10 -	Descrição de casos familiares, segundo o gênero do probando e filho, no Grupo II	81
Figura 11 -	Primeiros filhos(as) afetados considerando a ordem de nascimento na presente casuística.....	82

Figura 12 -	Heredogramas mostrando os diferentes riscos de recorrência de fissura de lábio com ou sem fissura de palato não sindrômica observados na presente casuística.....	89
Figura 13 -	Heredogramas mostrando os diferentes riscos de recorrência de fissura de palato não sindrômica observados na presente casuística.....	90

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Dados referentes aos riscos de recorrência de fissura de lábio e fissura de lábio e palato segundo o gênero dos indivíduos e a gravidade da fissura do probando (Tolarovà 2009).....	55
Tabela 2 -	Dados referentes aos riscos de recorrência de fissura de palato, segundo o gênero do probando (Tolarovà 2009).....	56
Tabela 3 -	Distribuição da amostra quanto aos tipos de fissura labiopalatina.....	73
Tabela 4 -	Distribuição da amostra quanto à ocorrência de anomalias menores.....	75
Tabela 5 -	Relação de anomalias menores presentes nos diferentes grupos.....	75
Tabela 6 -	Descrição das anomalias menores presentes no Grupo I.....	76
Tabela 7 -	Descrição das anomalias menores presentes no Grupo II.....	77
Tabela 8 -	Consanguinidade parental na amostra.....	78
Tabela 9 -	Distribuição da amostra quanto aos filhos(as) dos probandos do gênero masculino.....	78
Tabela 10 -	Distribuição da amostra quanto aos filhos(as) dos probandos do gênero feminino.....	78
Tabela 11 -	Frequência de casos familiares dos probandos com fissura labiopalatina não síndrômica.....	79
Tabela 12 -	Descrição de casos familiares dos probandos com fissura labiopalatina.....	79
Tabela 13 -	Frequência de casos familiares probando/filho(a) – p/f*.....	80
Tabela 14 -	Frequência de casos familiares probando/irmão(a) – p/i*.....	80
Tabela 15 -	Distribuição da amostra quanto ao número de filhos(as) afetados(as).....	80

Tabela 16 -	Riscos de recorrência para filhos, independente do gênero do probando e dos filhos, segundo os grupos de FLPNS.....	82
Tabela 17 -	Riscos de recorrência para filhos do gênero masculino e feminino, independente do gênero do probando, segundo os grupos de FLPNS.....	83
Tabela 18 -	Riscos de recorrência para o primeiro filho(a) afetado(a) do probando do gênero masculino no Grupo I.....	84
Tabela 19 -	Riscos de recorrência para o primeiro filho(a) afetado(a) do probando do gênero feminino no Grupo I.....	86
Tabela 20 -	Riscos de recorrência para o primeiro filho(a) afetado(a) dos probandos do Grupo II.....	88

LISTA DE SIGLAS

$\sqrt{}$	Raiz quadrada
CPD	Central de Processamento de Dados
ECLAMC	Estudo Latino-Americano para Malformações Congênitas
F	Feminino
f	Frequência
FL	Fissura de lábio (pré-forame incisivo)
FL+/-FP	Fissura de lábio com ou sem fissura de palato
FLP	Fissura labiopalatina
FLPNS	Fissura labiopalatina não sindrômica
FP	Fissura de palato (pós-forame incisivo)
h²	Herdabilidade
HRAC	Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
M	Masculino
n	Número de indivíduos
p	Valor p (significância estatística)
p/f	Probando/filho(a)
p/i	Probando/irmão
PGD	Programa de Gerenciamento de Dados
r	Coeficiente de correlação
R1	Risco de recorrência para ambos os gêneros
R2	Risco de recorrência para o gênero masculino
R3	Risco de recorrência para o gênero feminino
SI	Sem informação
USP	Universidade de São Paulo

LISTA DE SÍMBOLOS

- Homem não afetado
- Mulher não afetada
- Homem afetado
- Mulher afetada
- Probando afetado do gênero masculino
- Probando afetado do gênero feminino
- Gênero desconhecido
- Gênero desconhecido afetado
- Probando afetado do gênero desconhecido

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA	29
1.1	CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	31
1.2	FISSURA LABIOPALATINA	32
1.2.1	Histórico	32
1.2.2	Aspectos embriológicos do desenvolvimento do lábio e do palato	33
1.2.3	Aspectos epidemiológicos	35
1.2.4	Aspectos etiológicos.....	38
1.2.4.1	<i>Herança multifatorial.....</i>	<i>39</i>
1.2.4.1.1	<u>Fatores genéticos</u>	<u>39</u>
1.2.4.1.2	<u>Fatores ambientais</u>	<u>40</u>
1.2.4.1.3	<u>Herdabilidade.....</u>	<u>43</u>
1.2.4.1.4	<u>Modelo de limiar multifatorial</u>	<u>44</u>
1.2.5	Classificação da fissura labiopalatina	46
1.2.6	Fissura labiopalatina não síndrômica.....	48
1.2.7	Anomalias menores associadas à fissura labiopalatina	49
1.2.8	Risco de recorrência	50
1.2.9	Aconselhamento genético	57
2	OBJETIVOS	59
3	INDIVÍDUOS ESTUDADOS E MÉTODO	63
3.1	CASUÍSTICA	65
3.2	METODOLOGIA.....	66
3.2.1	Aprovação ética	68
3.2.2	Gerenciamento de dados	68
3.2.3	Análise dos resultados.....	68
4	RESULTADOS	71
4.1	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	73
4.2	ASPECTOS CLÍNICOS DOS INDIVÍDUOS COM FISSURA LABIOPALATINA NÃO SINDRÔMICA	74
4.3	HISTÓRICO FAMILIAL DOS INDIVÍDUOS COM FISSURA LABIOPALATINA NÃO SINDRÔMICA	77

4.4	RISCOS DE RECORRÊNCIA FAMILIAL PROBANDO/FILHO(A) DOS INDIVÍDUOS COM FLPNS.....	82
4.4.1	Riscos de recorrência familiar probando/filho(a) de acordo com o gênero	83
4.4.1.1	<i>Grupo I</i>	83
4.4.1.1.1	<u>Gênero masculino</u>	83
4.4.1.1.1.1	Risco de recorrência familiar para o primeiro filho afetado, independente da ordem de nascimento	83
4.4.1.1.2	<u>Gênero feminino</u>	85
4.4.1.1.2.1	Risco de recorrência familiar para o primeiro filho afetado, independente da ordem de nascimento	85
4.4.1.1.3	<u>Gênero masculino e gênero feminino</u>	86
4.4.1.1.3.1	Risco de recorrência familiar para o segundo filho afetado, independente da ordem de nascimento	86
4.4.1.2	<i>Grupo II</i>	88
4.4.1.2.1	<u>Gênero masculino e gênero feminino</u>	88
4.4.1.2.1.1	Risco de recorrência familiar para o primeiro filho afetado, independente da ordem de nascimento, sendo um dos probandos afetados	88
5	DISCUSSÃO	91
6	CONCLUSÕES	103
7	REFERÊNCIAS	107
	ANEXOS	123

INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

As anomalias craniofaciais compreendem um significativo componente de defeito congênito humano e apresentam grande impacto clínico, requerendo intervenções cirúrgicas, nutricionais, odontológicas, fonoaudiológicas e psicológicas durante toda a infância e adolescência (Murray 2002). Em particular, as fissuras labiopalatinas (FLP) constituem uma das anomalias congênitas mais frequentes envolvendo o complexo craniofacial (Tolarová e Cervenka 1998).

O desenvolvimento craniofacial normal ocorre como consequência de interações complexas entre tecidos embrionários, requerendo regulação precisa de migração, crescimento, padronização e diferenciação celular (Cobourne 2000, Trainor e Krumlauf 2001 e Wilkie e Morriss-Kay 2001).

As incidências das FLP ocorrem com grande variabilidade relacionada à origem geográfica e nível sócio-econômico (Vanderas 1987 e Murray et al 1997). Em geral, populações asiáticas e ameríndias têm incidência mais alta, seguida pelas populações caucasianas e aquelas derivadas de africanos.

A etiologia envolve fatores genéticos e ambientais; porém, nem sempre o agente causal pode ser definido (Kawamoto 1976 e David et al 1989). As FLP podem ser divididas em formas sindrômicas, que se distribuem dentro de um universo clínico e etiológico variável (gênicas, cromossômicas e ambientais), podendo representar casos esporádicos ou com padrão de recorrência (Wilkie e Morriss-Kay 2001) e, em formas não sindrômicas, ocorrendo isoladamente. Muitos estudos sugerem que cerca de 70% dos casos de fissura de lábio com ou sem fissura de palato (FL+/-FP) e 50% de fissura de palato (FP) representem a forma não sindrômica (Jones 1988).

O Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC/USP), desenvolvendo seu trabalho desde 1967 conta, atualmente, com mais de 65.000 indivíduos matriculados com FLP e anomalias associadas. Se considerarmos que a forma não sindrômica corresponde de 70% a

80% dos casos, segundo Gorlin, Cohen e Hennekam (2001) e Murray (2002), desse universo de indivíduos com fissura labiopalatina, matriculados nesta Instituição, cerca de 50.000 pacientes apresentam a forma não sindrômica.

Diante desse número e considerando, ainda, que não há, até o momento, estudo detalhado e sistemático relacionado à recorrência familiar nesses indivíduos, propusemo-nos a investigar, sob o ponto de vista genético-clínico, uma amostra de indivíduos com fissura labiopalatina não sindrômica (FLPNS), cadastrados nessa Instituição, com o intuito de se estabelecer os riscos de recorrência familiar dessa anomalia.

1.2 FISSURA LABIOPALATINA

1.2.1 Histórico

A FLP é universal e sua existência é tão remota quanto a do homem, encontrando-se provas da ocorrência da fissura em múmias egípcias entre 2.400 e 1.300 a.C. (Rogers 1971 e Gorlin, Cohen e Hennekam 2001). As primeiras evidências de fissuras de lábio (FL) foram observadas em uma escultura indígena datada do século I da Era Cristã. Orticochea (1983), cirurgião plástico venezuelano, relatou possuir, em seu acervo particular, uma estatueta pré-colombiana, datada de 2.000 a.C., encontrada na costa norte do Peru, possivelmente representando um chefe Inca religioso ou político, portador de fissura de lábio. Para a civilização Inca era motivo de comemoração, orgulho e honrarias quando nascia uma criança com o lábio superior bipartido. Cervenka (1984) faz referência a uma máscara com fissura de lábio usada em cerimônias pela tribo africana Dohomey. Nos Anais da Dinastia Ming, encontra-se o relato do primeiro tratamento cirúrgico, devidamente documentado, ocorrida no ano 390 d.C., na China, realizado por um médico que ficou conhecido, trezentos anos após, como “doutor dos lábios” (Gorlin et al 2001). O primeiro estudioso a se preocupar com as malformações labiopalatinas foi o russo Frobilius que, no período de 1833 a 1865, analisou 180 mil crianças de um hospital de São Petersburgo, Rússia, encontrando 118 casos de fissuras, o que representa um índice de, aproximadamente, 0,07% (Menegoto 1991).

1.2.2 Aspectos embriológicos do desenvolvimento do lábio e do palato

O desenvolvimento da cabeça e da face compreende um dos mais complexos eventos durante o desenvolvimento embrionário, coordenados por um conjunto de fatores de transcrição e moléculas sinalizadoras. Qualquer distúrbio que afete o controle dessa cascata pode resultar em FLP (Wyszynski, Beaty e Maestri 1996).

As primeiras semanas de vida intrauterina do embrião humano consistem em um disco que se dobra ventralmente e seu desenvolvimento orofacial é, primeiramente, demarcado pelo aparecimento da placa precordal, um espessamento na região cranial do disco embrionário, no décimo quarto dia pós-concepção (Sperber 2002, 2010). Com o desenvolvimento da região do encéfalo, o coração se posiciona abaixo dele, o que dá origem a uma cavidade na linha média, entre o encéfalo e o coração, designada estomódeo, onde se localizará a cavidade bucal (Avery 2001).

Os lábios são resultados de uma estrutura em mosaico formada por uma proeminência frontonasal, um par de proeminência maxilar e um par de proeminência mandibular (Lettieri 1963). Estas proeminências são formadas, principalmente, pela migração e proliferação do ectoderma combinadas com as células mesodérmicas denominadas de ectomesenquimais, que desempenham papel fundamental na morfogênese facial. A formação completa do lábio, alvéolos e palato ocorre entre a quarta e a décima segunda semana de gestação (Murray 2002). No início da quarta semana, ocorre a fusão dos processos faciais que servem como limites externos para o fechamento da cavidade oral. O mesênquima do primórdio facial se origina das células da crista neural (ectoderma), que migram e se diferenciam a partir dos vértices das pregas neurais, antes da formação do tubo neural (Sperber 2002).

Durante a quarta semana, quando as pregas neurais se fundem para formar o tubo neural, células neuroectodérmicas, localizadas ao longo da crista de cada prega neural, proliferam-se e migram em direção às regiões onde elas atuarão como mesênquima (neuromesênquima). Células da crista neural, nas regiões facial e oral, são a principal fonte para a formação de todo o esqueleto, cartilagem e ligamentos.

Ao final da quarta semana, o poro neural anterior está fechado e a face consiste em uma grande proeminência frontal, resultante de uma proliferação ventral do cérebro em desenvolvimento e cuja parte nasal constitui o limite superior do estomódeo e do nariz. Os limites laterais do estomódeo são formados pelas proeminências maxilares e seu limite inferior é formado pelo par de proeminências mandibulares. As primeiras regiões da face a se formarem são a mandíbula e o lábio inferior que resultam em fusão, no plano mediano, das extremidades mediais dos processos mandibulares. Ainda, ao final da quarta semana, desenvolvem-se nas regiões ínfero-laterais da proeminência frontonasal, estruturas ovais bilaterais – os placóides nasais – primórdios do nariz e das cavidades nasais. Eles estão localizados exatamente acima do estomódeo e são espessamentos locais do ectoderma superficial. O ectomesênquima, localizado nas margens dos placóides nasais, prolifera rapidamente formando estruturas elevadas em forma de ferradura – as proeminências nasais mediais e laterais que crescem rapidamente contornando cada placóide, transformando-os em depressões, denominadas fossetas nasais (Ten Cate 1998, Avery 2001, Gorlin, Cohen e Hennekam 2001 e Moore e Stanier 2004). Aproximadamente, entre a quinta e a sexta semana, ocorre um rápido crescimento das proeminências maxilares que, ao se aproximarem, comprimem os processos nasais mediais para o plano mediano.

Os processos nasais laterais participam apenas na formação das asas nasais, contribuindo pouco para a conformação final da face. Entre a sétima e a décima semana, as proeminências nasais mediais se fundem entre si e com as proeminências maxilares. As saliências nasais mediais fundidas formam um segmento intermaxilar e este, por sua vez, consiste em duas partes: (1) um componente labial que forma o filtro do lábio superior, que é a área flanqueada pelas estrias, aproximadamente paralelas, que correm da columela do nariz até o meio do lábio superior; e (2) um componente ósseo palatino de forma triangular que incluem os quatro dentes incisivos. O lábio superior é formado pelas proeminências maxilares, lateralmente, e pelas saliências nasais mediais fundidas, medialmente. É importante registrar que as saliências nasais laterais não participam da formação do lábio superior; porém, formam as asas do nariz (Moore e Persuad 2000).

As porções laterais do lábio superior, a maior parte da maxila e o palato secundário formam-se a partir das proeminências maxilares que se fundem lateralmente com as proeminências mandibulares (Moore e Persaud 2000).

Já, o desenvolvimento do palato começa durante a quinta semana de gestação, após a fusão do lábio superior e, completa-se no final da décima segunda semana. A formação do palato segue o desenvolvimento inicial da região oral, sendo dividido em duas regiões – o palato primário e o palato secundário (Gorlin, Cohen Jr e Hennekam 2001). No início da sexta semana, o palato primário começa a se desenvolver, formando a região da pré-maxila. Este representa apenas uma pequena parte do palato duro adulto. O palato secundário também começa a se desenvolver no início da sexta semana, dando forma ao primórdio das partes duras e moles do palato. O palato secundário se funde com o septo nasal e a parte posterior do palato primário. Gradativamente, desenvolve-se osso no palato primário, formando a pré-maxila, a qual alojará os dentes incisivos. Concomitantemente, o osso avança do palato para os processos palatinos laterais para formar o palato duro. As partes posteriores destes processos não são ossificadas e formarão o palato mole e a úvula (Moore e Persaud 2000). O fechamento final do palato ocorre um pouco mais tardiamente nos embriões do sexo feminino (Gorlin, Cohen Jr e Hennekam 2001) o que, possivelmente, determina as diferenças de frequência encontradas nos tipos de fissura em indivíduos de gêneros diferentes (Poener 2000).

1.2.3 Aspectos epidemiológicos

As FLP estão entre os defeitos congênitos mais comuns, com uma incidência de, aproximadamente, 1 em 700 nascimentos, variando com a etnia, gênero, região geográfica e nível sócio-econômico (Murray 2002). Estudos clínicos e epidemiológicos realizados com crianças nascidas com fissura labiopalatina, entre 1989 a 1996, nas Filipinas, região de baixo nível sócio-econômico, mostraram incidência de 2 para cada 1000 nascimentos em populações de indigentes, nas quais grande porcentagem das crianças exibia sinais de desnutrição ao nascer. Já, em regiões de elevado nível sócio-econômico, a incidência de crianças com FLP foi de 1,2 para 1000 nascimentos (Murray et al 1997 e Murray 2002).

Croen et al (1998) elaboraram um estudo com 2.221.755 nascidos e residentes na Califórnia, no período de janeiro de 1983 a dezembro de 1992, onde foram encontrados 2.329 casos de FL+/-FP e 1.475 casos de FP. Foram excluídos os casos de fissura mediana, transversa, oblíqua e submucosa. A incidência observada foi de 1,05:1000 nascidos com FL+/-FP e 0,66:1000 nascidos com FP isolada.

No tocante à etnia, a maior incidência está entre os ameríndios com 3,6 em 1000 nascimentos, seguido por asiáticos com 2,1 em 1000 nascimentos, europeus com incidência de 1 em 1000 nascimentos e, com menor incidência, os afro-americanos com 0,3 em 1000 nascimentos. Estas observações sugerem a contribuição relativa dos genes de susceptibilidade individual que pode variar entre as diferentes populações (Christensen e Mitchel 1996, Beaty et al 2002 e Mossey et al 2009). Shapira et al (1999) relataram a existência de inúmeros estudos que sugerem uma ampla variação étnica e racial na distribuição das FP primário e secundário. Esses autores realizaram um estudo enfatizando a distribuição dos vários tipos de fissuras orais na população da região metropolitana de Nova Iorque (EUA), considerada uma área urbana de miscigenação racial. Dos 278 indivíduos afetados, sem malformações associadas, 158 eram do sexo masculino e 120 do sexo feminino. Observaram uma diferença estatisticamente significativa entre o sexo masculino e feminino em relação à fissura de lábio e palato, sendo que a fissura isolada de palato foi a mais encontrada no sexo feminino. As fissuras unilaterais foram três vezes mais frequentes que as fissuras bilaterais. As fissuras no lado esquerdo foram encontradas em 112 indivíduos, enquanto que no lado direito em apenas 78 indivíduos.

Tolarová e Cervenka (1998) avaliaram 2.509.881 indivíduos nascidos na Califórnia, EUA, no período de 1983 a 1993, e encontraram 4.433 casos de fissuras orofaciais. Desses, 61,67% apresentaram fissuras isoladas. As incidências de fissura de lábio, de lábio e palato e de palato isolada foram, respectivamente, de 0,29, 0,48 e 0,31 para cada 1000 nascimentos.

Christensen et al (1999) revisou os estudos epidemiológicos realizados no século XX com uma população dinamarquesa portadora de fissura labiopalatina. Foram encontrados 4.989 casos de fissura, sendo 2.688 do grupo de fissuras de

lábio e palato e 2.301 do grupo de fissuras de palato. Apenas 323 casos (6,4%) apresentaram alguma malformação associada.

Menegotto e Salzano (1991) avaliaram mais de 800 mil recém-nascidos, no período de 1967 a 1981, em oito países da América do Sul, como parte do estudo Latino-Americano para Malformações Congênitas (ECLAMC) e observaram uma incidência de 0,87 por 1000 nascimentos, diferindo dos achados em outros estudos, cujas incidências variaram entre 1,16 e 1,81 por 1000 nascimentos (Shin, Lee e Lew 1985 e Kim et al 2002). De acordo com McLeod, Urioste e Saeed (2004), a incidência na Bolívia é de 1,23:1000, entre os nascidos vivos de 1995 a 2001. Já, no Brasil, estudo realizado na cidade de Bauru/SP e região mostrou que a incidência de fissuras labiopalatinas oscila em torno 1:650 nascimentos, que se aproxima dos dados epidemiológicos em populações brancas de europeus e americanos, que variam entre 1:500 e 1:768, respectivamente. Esse dado é aceito por ter sido confirmado em estudos subsequentes realizados em maternidades da cidade (Silva-Filho e Souza-Freitas 2007). Collares et al (1995), avaliaram indivíduos matriculados no Hospital das Clínicas de Porto Alegre/RS, em um período de dez anos (1983 a 1993), e observaram predominância de FL no gênero feminino, sendo o lado esquerdo o mais afetado. Estudo genético-clínico e epidemiológico das FLP em 1.017 indivíduos não síndrômicos, tratados no Núcleo de Pesquisa e Reabilitação de Lesões Labiopalatais de Joinville, entre 1990 e 1999, mostrou que as fissuras transforame foram 2,2 vezes mais frequentes que as fissuras pré-forame e, 1,96 vezes mais frequentes que a fissura pós-forame (Marques 2000). Esse mesmo trabalho mostrou, ainda, que as fissuras transforame e pré-forame foram mais frequentes no sexo masculino e a fissura pós-forame, mais frequente no sexo feminino. A incidência do lado esquerdo foi 1,7 vezes maior que o do lado direito e a fissura unilateral foi 1,87 vezes mais frequente que a bilateral. A estimativa da incidência de fissura labiopalatina em Curitiba/PR, no ano de 1999, realizado por Poener (2000) foi de 1,59:1000 nascimentos. Dos 1.178 casos não síndrômicos analisados e cadastrados no Centro de Atendimento Integral ao Fissurado Lábio-Palatal, 50,59% apresentaram fissura transforame; 26,23% fissura pré-forame; 18,25% fissura pós-forame; 0,93% fissuras raras da face e 4% apresentaram uma combinação de fissura pré-forame e pós-forame, sem o envolvimento do alvéolo. No grupo de fissura pré ou transforame, as fissuras unilaterais constituíram 75,14% dos

casos, sendo que o lado esquerdo foi o mais comumente afetado (66,32%). As fissuras pré ou transforame foram mais comuns no sexo masculino, enquanto que as fissuras pós-forame foram mais comuns em indivíduos do sexo feminino. Alvarez (2010) avaliou 356 indivíduos, cadastrados no HRAC/USP, com fissura pré-forame e pós-forame incisivo associadas, sem comprometimento do arco alveolar. Deste total, 92 indivíduos apresentaram fissura pré-forame incisivo cicatricial, independentemente do tipo de acometimento pós-forame incisivo. Destes, 30 indivíduos apresentaram quadros mais leves, ou seja, além da fissura pré-forame incisivo cicatricial também apresentaram microformas de fissura pós-forame incisivo.

1.2.4 Aspectos etiológicos

A etiologia das fissuras labiopalatinas é complexa e envolve fatores genéticos e ambientais. Estudos têm evidenciado que a interação entre gene-ambiente contribui significativamente para aumentar o risco de fissura labiopalatina (Shaw et al 1996). Nos últimos anos, avanços na biologia molecular têm revelado as bases do desenvolvimento craniofacial, o qual é dependente de um espectro de moléculas de sinalização, fatores de transcrição e fatores de crescimento (Schutte e Murray 1999 e Murray 2002). Cerca de 20% a 30% dos pacientes com fissura labiopalatina não sindrômica (FLPNS) apresentam histórico familiar positivo, indicando um forte componente genético na etiologia desta malformação (Gorlin, Cohen e Hennekam 2001).

Genética e etiologicamente, as FLP são divididas em dois grupos: (I) fissura de lábio e, fissura de lábio e palato (FL+/-FP) e (II): fissura de palato somente (FP) (Fogh-Andersen 1942, 1967 e Fraser 1955). No entanto, dados epidemiológicos recentes sugerem que a fissura de lábio somente possa ter característica etiológica única, incluindo fortes associações genéticas, enquanto alguns indivíduos com fissura de palato somente mostram evidência de fissura de lábio subclínica (Harville et al 2005, Klotz et al 2010 e Grosen et al 2010).

1.2.4.1 *Herança multifatorial*

Algumas anomalias congênitas ocorrem como defeitos isolados e não como parte de uma síndrome e parece recorrerem nas famílias. A teoria do modelo de herança multifatorial permite prever que, grupos populacionais com menores proporções de casos familiares para uma dada doença estejam sob menor influência de componentes genéticos do que grupos populacionais com maiores proporções de casos, nos quais há recorrência na família (Freire-Maia 1957 e Menegotto e Salzano 1991).

Uma das predições da herança multifatorial é que o risco de recorrência aumenta quanto mais parentes afetados um indivíduo tiver na família; assim, os parentes de um indivíduo afetado são mais propensos a ter as mesmas interações gene-gene e gene-ambiente, que levaram ao desenvolvimento da doença no probando em primeiro lugar, do que em indivíduos não relacionados. Outra predição da herança multifatorial é que o risco para FLPNS em parentes de probandos que são mais gravemente afetados será maior do que o risco para parentes de probandos não tão gravemente afetados (Nussbaum, McInnes e Willard 2007). Observa-se que o modelo de herança ocorre dentro de famílias; porém, não há padrão determinado de heredograma (Nussbaum, McInnes e Willard 2007).

1.2.4.1.1 Fatores genéticos

A genética das anomalias craniofaciais, em particular as fissuras labiopalatinas, é de grande complexidade. É bem conhecido que, tanto fatores genéticos como ambientais, apresentam um papel importante nas fissuras labiopalatinas (Wyszynski, Beaty e Maestri 1996 e Schutte e Murray 1999).

Segundo Marques (2000), estudos realizados com gêmeos sustentam a hipótese de que um componente genético forte seja de importância etiológica para a fissura labiopalatina. E, sugeriu que o modelo multifatorial é o melhor modo para entender a etiologia da FLPNS. As evidências apontaram para a hipótese de um gene principal. Esta informação, entretanto, ainda deverá ser testada dentro da

prática clínica. Por enquanto, o risco empírico de recorrência familiar continuará a ser usado para o aconselhamento genético até que os genes específicos, que estão envolvidos, sejam identificados e testados. Porém, deve-se ressaltar que os fatores ambientais quase nunca agem isoladamente, pois a sua ação teratogênica se processa, geralmente, sobre um substrato de susceptibilidade genética (Marques 2000).

Com a evolução dos conhecimentos na área da biologia molecular, vários estudos têm sido realizados no sentido de se identificar genes responsáveis pela fissura labiopalatina (Jugessur e Murray 2005 e Lidral e Moreno 2005). Nos últimos anos, em particular, tem ocorrido grandes avanços no mapeamento de *loci* relacionados às fissuras orofaciais com uma lista de genes candidatos que se expandiu depois de relatada, pela primeira vez, variantes do gene *TGFA* (fator transformador de crescimento alfa) da fissura de lábio com ou sem palato isolada (Ardinger et al 1989), o qual inclui agora os genes *IRF6*, *MSX1*, *TGFB3*, *FOXE1*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGF8*, *PDGFC*, *CRISPLD2*, *PVRL1*, *GABRB3*, *MSX2*, *SATB2*, *TBX10*, *TBX22*, *GLI2*, *JAG2*, *MTHFR*, *RARA*, *RHX8*, *SKI* e *SPRY2*, entre os genes candidatos mais importantes como responsáveis pela fissura labiopalatina (Ding et al 2004, Lidral e Murray 2004, Marazita et al 2004, Jugessur e Murray 2005, Lidral e Moreno 2005, Vieira et al 2005, Chiquet et al 2007, Riley e Murray 2007 e Riley et al 2007).

1.2.4.1.2 Fatores ambientais

Os principais fatores ambientais citados em estudos com FLP são agentes infecciosos, tabaco, álcool e carência de vitaminas durante o período gestacional (Shaw et al 1996, Natsume et al 2000, Beaty et al 2001, Loffredo et al 2001 e Schubert et al 2002).

Capelozza Filho et al (1988) realizaram uma revisão sobre a etiologia das fissuras labiopalatinas, com ênfase no tabagismo durante o período gestacional. O estudo mostrou que 46,4% das mães de indivíduos com FLP fizeram uso de 10 ou mais cigarros ao dia, durante a gestação. Shaw et al (1996) realizaram um estudo retrospectivo e constataram que embriões expostos ao tabagismo materno, durante

o primeiro trimestre gestacional, apresentaram risco aumentado para fissura labiopalatina. O nível de exposição indicou que o consumo de vinte ou mais cigarros por dia resultam em aumento do risco em 2%. Uma das principais causas da presença de malformações em crianças de mães fumantes é a redução do nível de folato induzida pelo cigarro (Khoury et al 1989). Little et al (2004), em um estudo de metanálise, a partir de dados de 24 casos controle e coorte, demonstraram significativa associação entre tabagismo materno e ocorrência de fissuras labiopalatinas.

Capellozza Filho et al (1988) apontam, ainda, como fator ambiental, o estresse, uma vez que o estado emocional da gestante é um fator de influência, especialmente se acontecer tensão emocional no primeiro trimestre da gravidez. O estresse provoca a liberação de cortisona, substância dotada de efeito teratogênico.

Estudos de população mostram que o uso abusivo de álcool, durante a gestação, está relacionado a altas taxas de fissura labiopalatina na prole (Hassler e Moran 1986). Em outro estudo, Romitti et al (1999) observaram que o consumo de quatro ou mais doses de álcool por mês, por mulheres gestantes, eleva significativamente o risco para FLP entre crianças com variantes alélicas para o sítio *MSX1*. Estes mesmos autores sugerem que o desenvolvimento de fissura de lábio e palato e fissura de palato pode ser influenciado, independentemente, pela exposição materna, mas mais significativamente pela interação de tais exposições e variantes alélicas específicas.

O fator nutricional também é um dos fatores ambientais que pode estar envolvido com a etiologia da fissura labiopalatina (Schubert et al 2002). A desnutrição parece ser de grande importância segundo Rocha e Telles (1990), visto que o maior número de fissuras congênitas da face apresenta-se nas classes sociais com menor poder aquisitivo e, portanto, com um balanço nutricional pobre. A influência do ácido fólico (folato) e das vitaminas do complexo B foi investigada por pesquisadores em 1961, pois sua deficiência alterava o desenvolvimento facial em embriões de camundongos (Lettieri 1963). Entretanto, somente anos depois, foi sugerido que a suplementação vitamínica periconcepcional poderia reduzir o risco de fissuras labiopalatinas em humanos (Tolarová 1982). Itikala et al (2001) observaram que o risco para fissura labiopalatina foi reduzido em 48%, em um estudo de 309 indivíduos com fissura labiopalatina não sindrômica (222 com FLP e 87 com FP),

cujas mães ingeriram multivitaminas durante o período periconcepcional ou que iniciaram o uso de multivitaminas durante o primeiro mês pós-concepcional. A redução do risco de FP foi menor do que aqueles para FLP; porém, o número pequeno de casos com FP limitou a interpretação dos dados. Nenhuma redução no risco para FLP ou FP foi encontrada para as mulheres que iniciaram o uso de multivitaminas no segundo ou terceiro mês após a concepção.

Ainda, com relação aos fatores ambientais, vários teratógenos já foram relacionados com o aumento do risco de FLP, tais como anticonvulsivantes, talidomida, herbicidas, ácido retinóico, entre outros (Bender 2000 e Sadler 2001). Alguns anticonvulsivantes são conhecidos como antagonistas do folato e isso tem sido considerado um potente mecanismo teratogênico das drogas antiepiléticas, pois o folato tem importante papel na síntese de nucleotídeos necessários para a replicação do DNA (Dansky et al 1987).

Rocha e Telles (1990) consideraram as doenças infecciosas como possíveis fatores etiológicos no aparecimento das fissuras labiopalatinas, desde que presentes nos primeiros meses de gestação. Segundo Lofiego (1992), as doenças ocupam um lugar de destaque na etiologia das fissuras. A capacidade teratogênica parece demonstrada para a rubéola e a toxoplasmose, comprovada para a varíola e o herpes-zoster, e suspeita para o sarampo, a varicela e a gripe.

Modolin, Kamakura e Cerqueira (1996) mencionaram que certas alterações morfológicas, bem como da fisiologia do útero ou ainda, distúrbios hormonais maternos podem conduzir a variações da embriogênese que culminam com o nascimento de criança com fissura labiopalatina. As alterações morfológicas estão associadas com a topografia do útero e com a situação do embrião na cavidade uterina. Estas circunstâncias podem acarretar modificações fisiológicas que, de certa forma, diminuem o fluxo sanguíneo. A consequente hipóxia tecidual agrava-se com o ritmo acelerado de desenvolvimento das estruturas embrionárias. Segundo os mesmos autores, outro agente que merece ser abordado são as modificações da pressão do líquido amniótico que também pode conduzir a uma fissura labiopalatina.

O ácido retinóico e seus derivados são os mais importantes teratógenos entre os congêneres da vitamina A em patologias humanas. Os achados craniofaciais incluem, principalmente, anomalias de primeiro e segundo arcos

faríngeos. O ácido retinóico pode agir em diferentes estágios da embriologia do palato, afetando a proliferação tecidual ou o colapso epitelial (Houdayer e Bahuau 1999 e Bender 2000).

1.2.4.1.3 Herdabilidade

A presença de fatores ambientais e genéticos na determinação das FLPNS é também evidenciada pelos cálculos de herdabilidade (h^2), que é uma estimativa da fração da contribuição genética e ambiental a um dado fenótipo. O conceito de herdabilidade foi desenvolvido para quantificar o papel das diferenças genéticas na determinação da variabilidade dos caracteres quantitativos. Quanto maior a herdabilidade, maior a contribuição das diferenças genéticas entre as pessoas, levando à variabilidade de um traço (Nussbaum, McInnes e Willard 2007). O cálculo da herdabilidade correlaciona a frequência da malformação na população em geral com a frequência entre os parentes de afetados, mediante o emprego de meios gráficos de herdabilidade construído por Smith, em 1970, e reproduzido por Emery (1986) (Anexo 1).

Os valores de herdabilidade para as FLPNS têm sido estimados em 53% e 84%, respectivamente, em Taiwan (Lin et al 1999) e em alguns países europeus (Calzolari et al 1988 e Stoll et al 1991). Em países sul-americanos, Menegotto e Salzano (1991) estimaram o grau de contribuição genética para as FLPNS em, aproximadamente, 70%. Baseando-se nesses vários estudos, tem-se proposto, portanto, que o mecanismo de herança das FLPNS é multifatorial, ou seja, essa malformação é resultante de efeitos aditivos de fatores genéticos e ambientais. Há um esforço mundial na tentativa de elucidar quais são estes fatores, pois a compreensão dos mecanismos etiológicos associados à FLP poderá contribuir com a elaboração de estratégias preventivas de novos casos.

1.2.4.1.4 Modelo do limiar multifatorial

A herança com limiar multifatorial possui algumas características que a distingue do padrão de herança mendeliana (Thompson, McInnes e Willard 1993 e Jorde et al 2000).

Uma curva normal apresenta duas extremidades: uma baixa, à esquerda na curva e, uma alta, à direita na curva. As pessoas que se encontram na extremidade mais baixa da distribuição têm poucas chances de desenvolver a doença, já os que estão próximos da extremidade mais alta da distribuição possuem um maior número de genes causadores da doença ou maior predisposição ambiental e, portanto, são mais propensos a desenvolvê-la. Acredita-se, então, que um limiar de tendência ou susceptibilidade deve ser ultrapassado antes da doença se expressar. Abaixo desse limiar, os indivíduos, provavelmente, são normais e, acima dele, será afetado pela doença. O limiar delimitaria o ponto a partir do qual o fenótipo é expresso. Assim, o indivíduo que herda uma combinação particular desses genes, tem um risco relativo que pode se combinar com um componente ambiental para cruzar o limiar e desenvolver a doença (Figura 1).

Fonte: <http://genetica.ufcspa.edu.br/HerancaComplexa.htm>

Figura 1 - Curva normal do modelo de limiar multifatorial.

Fonte: <http://genetica.ufcspa.edu.br/HerancaComplexa.htm>

Figura 2 - Relação entre limiares feminino e masculino para uma característica multifatorial.

Há algumas características para o modelo do limiar em relação ao risco de recorrência e padrões de transmissão:

- 1) *Distribuição da característica do efeito do limiar*: Um menor limiar de susceptibilidade significa que menos fatores causadores da doença são necessários para gerar o distúrbio. O contrário, um maior limiar de susceptibilidade significa que mais genes são necessários para gerar o distúrbio. Na relação entre limiares feminino e masculino na FLP, o gênero feminino tendo maior limiar de susceptibilidade, deve ser exposto a mais fatores causadores da doença do que o gênero masculino (Figura 2).
- 2) *Risco de recorrência versus gênero do probando*: O risco de recorrência é maior se o probando é do sexo menos comumente afetado.
- 3) Embora o distúrbio seja familiar, não existe um padrão distinto de herança dentro de uma família isolada.
- 4) Em geral, o risco de recorrência, para parentes em primeiro grau, após o nascimento de um afetado, é a raiz quadrada da desordem na população

geral. Segundo Gorlin, Cohen e Levin (2001), no caso da FLP, tem-se $\sqrt{1/900}=1/30=3,3\%$ e, para FP isolada, $\sqrt{1/2500}=1/50=2\%$. Portanto, quanto mais baixa a incidência populacional, maior o aumento relativo do risco para parentes em primeiro grau.

- 5) O risco de recorrência é maior, se mais de um membro da família é afetado. Deve ser ressaltado que este aumento não significa que o risco da família mudou, mas que existem mais fatores de risco genéticos e/ou ambientais naquela família e uma maior probabilidade de nascer uma criança afetada.
- 6) O risco de recorrência para a doença diminui, em geral, consideravelmente, nos parentes mais distantes entre si. Isto reflete o fato de que muitos genes e fatores ambientais devem se combinar para produzir uma característica. É pouco provável que todos os fatores de risco necessários estejam presentes nos membros menos próximos de uma família.
- 7) Se a expressão da doença no probando é mais grave, o risco de recorrência é maior. Para a FLP, há uma elevação do risco de recorrência, à medida que a intensidade aumenta de unilateral para bilateral e da fissura de lábio isolada para a fissura de lábio com fissura de palato (Silveira 2006 e <http://genetica.ufcspa.edu.br/HerancaComplexa.htm>).

1.2.5 Classificação da fissura labiopalatina

A classificação da FLP adotada pelo HRAC/USP fundamenta-se na classificação de Spina et al (1972), adaptada por Silva Filho (1992), que leva em consideração, como referência anatômica, o forame incisivo. Esta classificação se baseia na evolução embriológica dos tecidos envolvidos na formação orofacial e na morfologia da face. O forame incisivo simboliza o único vestígio do que separava, na vida intrauterina, o palato primário do secundário; é marco de separação anatômica das fissuras que os acometem (Silva Filho e Souza Freitas 2007).

A seguir, encontra-se descrita a citada classificação, que utiliza o sufixo *forame incisivo* para determinar o tipo das fissuras labiopalatinas (Figura 3):

- **pré-forame incisivo:** fissura de lábio comprometendo, ou não, o rebordo alveolar;
- **transforame incisivo:** fissura de lábio e palato comprometendo a maxila em toda sua extensão (palato primário e secundário);
- **pós-forame incisivo:** fissura de palato com acometimento do palato secundário.

Fonte: Trindade e Silva Filho (2007)

Figura 3 - Esquema ilustrativo do palato demonstrando a fragmentação maxilar nos três principais tipos de fissura labiopalatina. **(A)** fissura do palato primário (fissura pré-forame incisivo), **(B)** fissura do palato primário e secundário (fissura transforame incisivo) e **(C)** fissura do palato secundário (fissura pós-forame incisivo).

Quanto à extensão da fissura, a classificação adotada é subdividida em completa e incompleta e, quanto à lateralidade, em unilateral, bilateral e mediana. São, portanto, quatro grupos distintos:

- **Grupo I:** derivada do palato primário, que compreende a fissura isolada de lábio ou pré-forame incisivo (unilateral esquerda/direita completa ou incompleta, bilateral completa ou incompleta, mediana completa ou incompleta);
- **Grupo II:** derivada do palato primário e secundário que compreende a fissura de lábio e palato ou transforame incisivo (unilateral esquerda/direita, bilateral, transforame esquerda e pré-forame direita, transforame direita e pré-forame esquerda);
- **Grupo III:** derivada do palato secundário, que compreende a fissura isolada de palato ou pós-forame incisivo (completa, incompleta posterior, oculta ou submucosa), e
- **Grupo IV:** derivada de malformações sem vínculo com o forame incisivo e denominadas de fissuras raras da face.

1.2.6 Fissura labiopalatina não síndrômica

Entende-se por fissura labiopalatina não síndrômica, aquela fissura isolada, ou seja, não associada a outras anomalias congênitas. De acordo com Fraser (1955), genética e embriologicamente, sugere-se que as fissuras de palato primário (duro) que envolvem o lábio e/ou palato secundário (mole e duro) sejam diferentes em relação aos mecanismos das fissuras que afetam somente o palato secundário (mole e duro).

A fissura labiopalatina, com incidência aproximada de 1:1000 nascimentos ocorre com maior frequência em indivíduos do sexo masculino (80%); sua incidência aumenta ligeiramente com o avanço da idade materna e varia de acordo com a população envolvida (Sadler 2001). Segundo esse mesmo autor, a incidência da FP isolada é bem inferior ao da FLP (1:2500); tem maior incidência em indivíduos do sexo feminino (67%) e não está relacionada com a idade materna. Nos indivíduos do sexo feminino, os processos do palato se fundem cerca de uma semana mais tarde do que nos indivíduos do sexo masculino. Essa diferença pode explicar o porquê da

FP isolada ocorrer mais frequentemente em meninas do que em meninos (Sadler 2001).

Rolnick e Pruzansky (1981) e Sprintzen et al (1985) mencionam que 44% a 64% dos indivíduos com fissura apresentaram outras anomalias associadas. Fraser (1970) e Stoll et al (2000) observaram que a FP isolada estava mais frequentemente associada com outros defeitos congênitos do que a FL ou a FLP. Beriaghi et al (2009) realizaram estudo de revisão, com o objetivo de verificar a frequência de anomalias associadas às fissuras orais, relatada na literatura e, observaram índice de 3% a 71,1%. Acredita-se que essa discrepância considerável tenha ocorrido, provavelmente, pelas diferenças nas populações estudadas, bem como na coleta de dados, metodologia empregada e avaliação diagnóstica. Por outro lado, de acordo com Murray (2002), a maioria dos estudos sugere que, aproximadamente, 70% dos casos apresentam FLP sem anomalias congênitas associadas e, 50% dos que apresentam fissura palatina são não sindrômicos.

1.2.7 Anomalias menores associadas à fissura labiopalatina

Considerando-se que as fissuras orofaciais fazem parte de mais de 400 síndromes, deve-se descartar um diagnóstico sindrômico antes de discutir os riscos de recorrência familiar (Bianchi, Crombleholme e D'Alton 2002). Algumas anomalias menores ocorrem como defeitos isolados e não como parte de uma síndrome e, podem recorrer nas famílias.

Anomalia menor é uma característica estrutural observada em menos de 4% da população em geral, não tem significado cosmético ou funcional no indivíduo acometido (Marden et al 1964). Podem, ou não, ter significado clínico, quando tomadas no contexto anatômico geral. Em dismorfologia, as anomalias menores têm sido úteis em três formas distintas:

- 1) algumas anomalias menores como indicadores externos de grandes anomalias ocultas específicas;
- 2) grande parte das síndromes genéticas é reconhecida com o padrão de anomalias menores; e

3) finalmente, embora cerca de 15% dos recém-nascidos tenham uma ou mais anomalias menores, a presença de três ou mais é sugestivo de investigação de anomalias de órgãos internos.

O risco de se ter uma anomalia oculta aumenta proporcionalmente com o número de anomalias menores. Presença de três ou mais anomalias menores sinaliza risco de 20% de um defeito oculto estrutural importante (Hoyme 1993).

No estudo de Leppig et al (1988) foram examinados 4.305 recém-nascidos para 114 características físicas menores e anomalias maiores, para avaliar a hipótese de que a presença de três ou mais anomalias menores é altamente preditiva de uma malformação grave. Relataram que a criança com três ou mais anomalias menores apresenta risco aumentado para presença de anomalias maiores. No entanto, esse risco (19,6%) foi muito menor do que o risco de 90% com base no estudo de Marden et al (1964). Algumas anomalias menores continuam a ser essenciais para o reconhecimento precoce de diversas síndromes com malformações graves.

1.2.8 Risco de recorrência

Consiste na chance de novas ocorrências de uma determinada doença, de natureza genética, dentro de uma mesma família. No caso da fissura labiopalatina, o risco de recorrência é a chance de um parente do probando também vir a ser afetado e varia de acordo com fatores como grau da fissura, gênero do probando, grau de parentesco com o probando e número de indivíduos afetados na família. Graus mais graves de fissura podem estar associados a um risco de recorrência mais elevado (Wyszynski 2002).

A estimativa do risco de recorrência é uma preocupação central do aconselhamento genético que, primeiramente, baseia-se no conhecimento da natureza genética da doença em questão e na linhagem daquela família específica que está sendo avaliada. O membro da família, cujo risco da doença genética está para ser determinado é, habitualmente, um parente do caso-referência, seja um irmão de uma criança afetada ou um filho já existente, ou mesmo o próprio adulto afetado querendo saber mais informações para futuros filhos.

Quando a doença a ser analisada é herdada de um único gene, o risco de recorrência para membros de uma determinada família pode, habitualmente, ser determinado a partir de princípios mendelianos básicos. Por outro lado, cálculos de risco podem ser menos objetivos se houver penetrância reduzida ou variabilidade de expressão, ou se a doença for geralmente o resultado de uma nova mutação, como é o caso de muitas doenças ligadas ao cromossomo X ou autossômicas dominantes. Diferente dessas doenças de gene único, os mecanismos subjacentes de hereditariedade da maioria das doenças cromossômicas e características complexas são desconhecidos e, as estimativas do risco de recorrência são baseadas em experiências prévias (Nussbaum, McInnes e Willard 2007).

Nas doenças com características complexas com forte componente genético e que envolvem grupamentos familiares, como a FLP e outras, esse risco de recorrência em parentes de primeiro grau de indivíduos afetados, pode ser aumentado comparativamente ao histórico de incidência da doença na população. Nesses casos, os riscos de recorrência são estimados empiricamente, estudando-se o maior número possível de famílias com a doença e observando quão frequentemente a doença ocorre. Os aconselhadores genéticos devem ser cautelosos, uma vez que esses riscos é uma média daquilo que é sem dúvida, um grupo de doença heterogênea com diferentes mecanismos de transmissão. Em qualquer família, o risco real de recorrência pode, na realidade, ser maior ou menor que a média. Outro ponto é que para estimar esse risco é necessário o uso do histórico familiar para fazer previsões sobre ocorrências futuras; se as causas biológicas subjacentes mudam ao longo do tempo, dados do passado podem não ser precisos para o futuro. Por fim, os valores têm como origem uma população em particular e, assim, dados de um grupo étnico, classe socioeconômica ou localização geográfica, podem não ser precisos para indivíduos de históricos diferentes. Não obstante, tais valores são úteis quando os pacientes pedem aos aconselhadores genéticos para que eles dêem a melhor estimativa para o risco de recorrência de doenças com transmissão complexa (Nussbaum, McInnes e Willard 2007).

Estudos sobre riscos de recorrência familiar da FLPNS são controversos. A discrepância se deve, provavelmente, aos critérios de seleção das amostras e à metodologia adotada. De fato, as amostras incluem indivíduos afetados de

diferentes áreas geográficas, ou da mesma região, porém, compostas por indivíduos com diferentes origens raciais e étnicas (Carinci et al 2007).

De acordo com estudos em populações caucasóides, o risco de recorrência para FLP foi estimado entre 4% a 7% (Fogh-Andersen 1942 e Fraser 1955). Kobayasi (1958) encontrou recorrências de 1,4% e 1,3% entre irmãos para FLP e FP, respectivamente, sendo os pais normais.

O risco de recorrência, estimado por Curtis et al (1961), em crianças nascidas posteriormente a uma criança com FP, é cerca de 2%. Se o pai apresentar fissura, o risco fica em torno de 6% e, 15%, se um dos progenitores e um filho apresentarem fissura.

Estudando a recorrência de fissura labiopalatina, Arce et al (1968) mostraram que o risco médio de recorrência poderá variar com o grupo étnico e o caráter familiar ou não da anomalia. Nas populações japonesas, em que é relativamente alta a incidência populacional de FLP, a recorrência é relativamente baixa. De acordo com esses mesmos autores, os riscos médios de recorrência, para irmãos, sendo os pais normais, estão em torno de 4% para a raça branca, enquanto nenhuma recorrência foi constatada na fração não-branca. O risco para os casos familiares (7%) não difere significativamente do referente aos não-familiares (3%).

Fogh-Andersen (1971), baseando-se em estudos de populações dinamarquesas, encontrou que, quando os pais não são afetados e um filho tem FLP, o risco de recorrência é de 4% a 5%; depois de dois filhos afetados, a possibilidade aumenta para 9%; quando um dos pais e um filho são afetados, o risco é cerca de três vezes maior (13% a 14%). Os valores correspondentes para FP são de 2% a 3% para um segundo filho afetado e 14% a 15%, quando um dos pais e um filho são afetados. Ainda em 1971, Woolf realizou um estudo com famílias de 496 propósitos com FL+/-FP, encontrando risco de recorrência de 4,67% para mulheres afetadas e de 3,61% para homens afetados.

Segundo Tolarová (1972) e Melnick (1986), o risco de recorrência das FLP para pais normais com um primeiro filho afetado é de 4%, para o terceiro filho, sendo os dois primeiros afetados, é de 10%. Se o pai é afetado e a mãe normal, o risco é de 4% para o primeiro filho; já, o inverso, ou seja, quando a mãe é afetada e o pai

normal, o risco passa para 7% e, se ambos forem afetados, o risco será, em média, 38%.

Estudando o risco de recorrência de FLP, Habib (1978) observou que, em parentes, o risco é maior do que na população geral, isto é, maior do que 1:1000. Jensen et al (1988) realizaram um estudo, no qual observaram que 7% da amostra de indivíduos com FL+/-FP relataram a ocorrência de casos anteriores na família. Slavkin (1992), através de um estudo de revisão, encontrou risco de 2% a 4% para casais com um filho com fissura e 4% a 5% para um dos pais afetados.

Carter et al (1982) relataram uma série de pacientes com fissura de palato não sindrômica, que tinham sido tratados cirurgicamente, entre 1920 e 1939. Desses indivíduos, selecionou-se probandos para o estudo da família que foi composto por 167 indivíduos, uma vez que esses puderam ser acompanhados e tiveram filhos. De seus 384 filhos, 11 tiveram FP (2,9%), de seus 398 irmãos, 5 tiveram recorrência de FP, de seus 117 netos um foi afetado e dos seus 517 sobrinhos apenas um nasceu com a anomalia.

Palomino, Guzmán e Blanco (2000), em estudo realizado com 217 famílias chilenas com FLP, demonstraram que o risco de recorrência foi de 10,1%, 3,6% e 3,3% para parentes em primeiro, segundo e terceiro graus, respectivamente.

De acordo com Sadler (2001), quando pais normais têm um bebê com FLP, a chance de que o próximo filho apresente a mesma anomalia é de 4%. Quando dois filhos são afetados, o risco de um próximo filho com o mesmo problema sobe para 9%. Se um dos pais possui uma FLP e eles já têm uma criança com a mesma anomalia, a probabilidade do filho seguinte ser afetado aumenta para 17%. Segundo esse mesmo autor, quando os pais são normais e têm um único filho com FP, a probabilidade de um próximo filho nascer com a mesma anomalia é cerca de 2%. Porém, se já existir uma criança com anomalia similar e um parente ou um dos pais apresentarem FP, a probabilidade aumenta para 7% e 15%, respectivamente.

Gorlin et al (2001), determinaram os riscos de recorrência para FL+/-FP e FP não sindrômica, apresentando-os em vários padrões de heredograma (Figuras 4 e 5, respectivamente).

Fonte: Gorlin et al (2001)

Figura 4 - Heredogramas mostrando os diferentes riscos de recorrência de fissura de lábio e fissura de lábio e palato não sindrômica.

Fonte: Gorlin et al (2001)

Figura 5 - Heredogramas mostrando os diferentes riscos de recorrência de fissura de palato não sindrômica.

Em estudo realizado na Noruega, Sivertsen et al (2008) avaliaram 2,1 milhões de crianças, nascidas entre 1967 e 2001, sendo 4.138 com fissura oral. As taxas de recorrência foram estimadas em 3,6% para mães afetadas e 4,7% para pais afetados e, 4,6% em casos de irmãos afetados, com pais normais. Neste estudo não foi encontrada nenhuma evidência de que a gravidade do defeito afete o risco de recorrência para qualquer tipo de fissura.

Para Tolarová (2009), do ponto de vista clínico, dois fatores são importantes quando se avalia o risco de recorrência para FL+/-FP: o gênero dos indivíduos (probando e indivíduos em risco) e a gravidade da fissura do probando (uni/bilateral). Avaliando seus probandos, observou que o menor risco de recorrência para FL+/-FP é para probandos do gênero masculino, com fissura unilateral e, dentro deste mesmo grupo, o menor risco é para as irmãs dos homens e filhas de pais com fissura unilateral (Tabela 1). Ainda, segundo essa mesma autora, o maior risco de recorrência de FL+/-FP para filhos, é para aqueles probandos do gênero feminino afetado com FL bilateral.

Tabela 1 - Dados referentes aos riscos de recorrência de fissura de lábio e fissura de lábio e palato segundo o gênero dos indivíduos e a gravidade da fissura do probando (Tolarová 2009).

Gênero do probando/ lateralidade da fissura	Risco para irmãos (%)		Total	Risco para filhos (%)		Total
	Irmão	Irmã		Filho	Filha	
Masculino/unilateral	2,25	1,35	1,84	4,91	2,27	3,60
Masculino/bilateral	4,17	4,41	4,29	11,54	4,88	8,60
Feminino/unilateral	5,26	3,13	4,29	4,55	3,05	3,80
Feminino/bilateral	15,78	7,14	12,12	17,24	7,69	12,73
Total	3,91	2,67	3,34	6,41	3,11	4,82

Segundo Tolarová (2009), o risco de recorrência para FP parece ser influenciado apenas pelo sexo, uma vez que o risco é maior para as filhas de pais afetados com FP e mais baixo para filhos de mães afetadas com o mesmo tipo de fissura (Tabela 2).

Tabela 2 - Dados referentes aos riscos de recorrência de fissura de palato, segundo o gênero do probando (Tolarová 2009).

Gênero do probando	Risco para Irmãos (%)		Total	Risco para Filhos (%)		Total
	Irmão	Irmã		Filho	Filha	
Masculino	1,69	1,68	1,69	2,94	8,57	5,80
Feminino	2,70	2,25	2,48	0,79	2,86	1,73
Total	2,21	1,96	2,09	1,55	5,14	3,25

Estudos brasileiros têm mostrado diferenças nos resultados observados. Souza-Freitas et al (2004), investigando recorrência de fissura labiopalatina em famílias de indivíduos cadastrados no HRAC/USP, encontraram que 32,3% dos indivíduos apresentaram pelo menos mais um afetado na família. Houve uma maior porcentagem de mulheres do que de homens na população de parentes com fissura (4,2% e 3,0%, respectivamente). A porcentagem de irmãos com fissura foi de 13,5% e incluiu dois pares de gêmeos. Os valores de 1,7%, 1,2% e 5,6%, da amostra total, tinham, respectivamente, mães, pais e irmãos com fissura. Estudo recente de 336 indivíduos com fissura pré-forame e pós-forame associadas, matriculados na mesma instituição (HRAC/USP), mostrou 22,0% de recorrência familiar (Alvarez 2010).

Brito et al (2009) analisaram 644 famílias brasileiras com pelo menos um indivíduo com FLPNS e observaram 21,0% de recorrência familiar na amostra de Santarém/PA, 35,9% na amostra de Barbalha/CE, 36,5% na de Fortaleza/CE e 22,0% de recorrência familiar na casuística de Maceió/AL. Em 2011, os mesmos autores analisaram uma amostra expandida, avaliando 1.042 famílias brasileiras com FLPNS e observaram que o risco de recorrência para amostra total foi de, aproximadamente, 1,6%, o que é menor do que os valores estimados para outras populações, como Itália, 2,4% (Teconi et al 1998); Dinamarca, 3,5% (Grosen et al 2010) e Noruega, 7,0% (Silvertsen et al 2008).

Klotz et al (2010) analisaram 835 famílias com um total de 3.912 indivíduos, observando o fenótipo do músculo orbicular da boca como uma ferramenta clínica para melhorar as estimativas do risco de recorrência familiar de FLP e estimar o risco de recorrência empírico para parentes em primeiro grau de indivíduos afetados, que apresentam defeito isolado do músculo orbicular da boca. Observaram 16,4% de recorrência para esses parentes e 17,2% para irmãos de afetados. A chance de um

ou mais parentes, em primeiro grau, de um probando com FL+/-FP ter um defeito no músculo orbicular da boca é de 11,4% ou de 14,7% para um irmão. Por outro lado, a chance de um parente em primeiro grau de um indivíduo com defeito do músculo orbicular da boca ter FL+/-FP é de 7,3% ou para um irmão, é de 3,3%, semelhante às estimativas publicadas para risco de recorrência não sindrômica. Este estudo prevê que defeitos musculares subfenotípicos no músculo orbicular da boca podem fazer parte do espectro da fissura labiopalatina, sugerindo modificações na estimativa de riscos de recorrência para FLP, tendo como ferramenta, o músculo orbicular da boca.

1.2.9 Aconselhamento genético

O aconselhamento genético (AG) é um processo de comunicação que visa, especialmente, orientar casais sobre risco de doença genética em descendentes e fornecer-lhes informações pertinentes, expostas de forma simples e direta (Silva e Duarte 1995).

Fraser (1974) e McKusick (1975) definiram AG como sendo o processo de comunicação que cuida dos problemas humanos associados à ocorrência ou recorrência de uma doença genética em uma família. Este processo envolve a tentativa feita por uma ou mais pessoas treinadas, apropriadamente, a ajudar os indivíduos ou famílias a:

- compreender os fatos médicos, incluindo o diagnóstico, o provável curso da doença (prognóstico) e as medidas (tratamentos) disponíveis;
- avaliar como a hereditariedade contribui para a doença e o risco de recorrência para determinados parentes;
- entender quais as opções que possuem, perante o risco de recorrência, em relação à vida reprodutiva da família;
- escolher que ações são mais apropriadas para eles, em vista dos riscos e dos objetivos de suas famílias, e agir de acordo com as decisões;
- obter o melhor ajustamento possível à doença do familiar afetado e/ou ao risco de recorrência da doença.

Segundo Petean e Pina Neto (1998), o nascimento de um filho é uma experiência única, faz parte do ciclo de vida de uma família e, em muitos casos, representa a realização social e emocional da mulher e o símbolo de masculinidade para o homem. O nascimento, normalmente, marca uma época de alegrias e, quando ocorre algo diferente do esperado, isso se torna traumático e desestruturador, interrompendo o equilíbrio familiar.

Portanto, é relevante que as famílias de afetados recebam orientação quanto aos riscos de repetição do problema em filhos e outros parentes próximos. Geralmente, os médicos que acompanham as crianças encaminham suas famílias para serviços de aconselhamento genético. A decisão de ter ou não filhos é da competência exclusiva dos casais sob risco; entretanto, estes casais devem estar supridos de informações suficientes que lhes permitam tomar decisões que julgarem melhores.

Considerando o grande impacto provocado pela fissura labiopalatina na vida dos indivíduos acometidos por essa anomalia, o cálculo dos riscos de recorrência, nesse universo de pacientes do HRAC/USP, com uma heterogeneidade étnica tão grande, ainda é um desafio para a genética.

Assim, é de especial relevância a seguinte questão: os riscos de recorrência para fissura labiopalatina faz parte da realidade da amostra brasileira, quando comparados com dados da literatura envolvendo populações não brasileiras?

As hipóteses levantadas para esta questão e que serão testadas neste estudo são: 1) o risco de recorrência para fissura de lábio com ou sem fissura de palato é maior do que o risco de recorrência para fissura de palato; 2) o risco de recorrência para fissura de lábio com ou sem fissura de palato varia de 4%, quando o indivíduo afetado for do sexo masculino, e de 7%, quando o indivíduo afetado for do sexo feminino; 3) o risco de recorrência para fissura de palato é de 2%, independentemente do sexo do afetado.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Diante da inexistência de pesquisas conclusivas anteriores no HRAC/USP, que nos oferecessem informações básicas sobre epidemiologia em nível de recorrência em famílias com fissura labiopalatina, optou-se por elaborar um estudo de famílias de indivíduos com fissura de lábio e/ou palato não sindrômica, cadastrados nesta Instituição, abordando os seguintes objetivos:

- determinar o número de indivíduos afetados no núcleo familiar (pai, mãe e/ou irmãos do propósito) na amostra selecionada;
- determinar a presença de consanguinidade parental na presente casuística;
- descrever as eventuais anomalias menores observadas na amostra; e
- estimar os riscos de recorrência familiar para probando/filhos (probabilidade de filho de genitor afetado ser igualmente afetado), nos diferentes grupos de fissura labiopalatina.

INDIVÍDUOS ESTUDADOS E MÉTODO

3 INDIVÍDUOS ESTUDADOS E MÉTODO

3.1 CASUÍSTICA

A amostra total do presente trabalho foi composta por 841 indivíduos com fissura de lábio e/ou palato não sindrômica, de ambos os sexos e regularmente cadastrados no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC/USP).

Os critérios mínimos de inclusão, para o presente estudo, foram:

- presença de fissura de lábio e/ou palato não sindrômica, e
- existência de filhos (exceto os adotados) do probando.

Presença de outros indivíduos afetados, no núcleo familiar, ou seja, parentes em primeiro grau, de acordo com Nussbaum, McInnes e Willard (2008), pai, mãe, irmão(s) e/ou irmã(s) dos probandos, foi devidamente levantada. Os probandos que apresentaram, além da fissura labiopalatina, até duas anomalias menores sem constituir síndrome, sequência ou associação foram inclusos no presente estudo. O critério para definir anomalias menores foi baseado em Marden et al (1964), que consideram anomalias menores aquelas que não exigem cirurgias mais complexas, nem têm significado médico ou estético. A casuística foi subdividida em dois grupos distintos de fissura labiopalatina (Figuras 6 e 7):

- Grupo I: fissura de lábio com ou sem fissura de palato (FL+/-FP)
- Grupo II: fissura de palato (FP)

Figura 6 - A-D: Diferentes graus de acometimento de fissura de lábio (Grupo I); **E1-G2:** Diferentes graus de acometimento de fissura de lábio e palato (Grupo I).

Figura 7 - A-C: Diferentes graus de acometimento de fissura de palato (Grupo II).

3.2 METODOLOGIA

O presente trabalho contemplou estudo retrospectivo e prospectivo, com indivíduos com diagnóstico de fissura labiopalatina não síndrômica, regularmente cadastrados no HRAC/USP.

- *Estudo retrospectivo*

Foram selecionados indivíduos adultos com fissura labiopalatina não síndrômica, cujos registros foram levantados junto ao sistema de informatização da Central de Processamentos de Dados (CPD) do referido Hospital. Foi analisado um total de 11.931 prontuários pela pesquisadora. Desses, foram selecionados aqueles com informações sobre filhos (exceto aqueles com filhos adotados) e os demais critérios de inclusão pré-estabelecidos para o presente estudo. Os dados clínicos dos indivíduos foram obtidos por meio de análise dos prontuários, de acordo com os registros dos profissionais da equipe multidisciplinar do HRAC/USP. Parte dos indivíduos também foi avaliada pelo Serviço de Genética Clínica do HRAC/USP pelo profissional competente. A avaliação genética-clínica incluiu informações sobre gênero, data de nascimento do paciente, idade dos pais na concepção, tempo gestacional, intercorrências gestacionais (uso de substâncias químicas, sangramento, exposição à radiação, traumas físicos e químicos, doenças crônicas

e/ou infecciosas, etc), condições perinatais (condições de nascimento, tipo de parto, medidas antropométricas e tempo de internação), intercorrências neonatais e história familiar (consanguinidade, recorrência, presença de outras anomalias), mediante entrevista com os pacientes, pais ou responsáveis, com descrição pormenorizada do fenótipo morfológico. Os dados referentes à recorrência familiar, dados gerais dos propósitos, dados pertinentes aos progenitores e levantamento da história familiar, para elaboração do heredograma, foram transcritos em protocolo específico da pesquisa (Anexo 2). Nesse estudo, os dados de prontuários, referentes aos achados clínicos, foram complementados pela avaliação da documentação de imagem (slides e/ou fotografias digitalizadas) existente nessa Instituição. A exclusão do grande número de sujeitos, nesse estudo retrospectivo, foi, principalmente, devido às informações incompletas nos devidos prontuários, seguida da ausência de dados sobre filhos e presença de múltiplas anomalias congênitas (síndromes ou não).

- *Estudo prospectivo*

Fizeram parte desse estudo, os indivíduos que preencheram os critérios de inclusão, matriculados durante o período de setembro/2009 a maio/2011 e aqueles inicialmente selecionados junto ao sistema de informatização da CPD (incluídos no estudo retrospectivo), que tiveram retorno ambulatorial de rotina, durante esse mesmo período. Após verificação das condições de elegibilidade, com base nos critérios de inclusão, os indivíduos foram entrevistados pela pesquisadora (sob supervisão da orientadora), preenchendo o mesmo protocolo de pesquisa (Anexo 2). Os indivíduos foram informados sobre os objetivos da pesquisa e, somente incluídos no estudo, mediante a anuência e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 3).

Importante mencionar que as pacientes participantes de estudos, desenvolvidos na Instituição, relacionados à suplementação de ácido fólico, foram devidamente excluídas da presente casuística. E, ainda, para os probandos que estavam gestantes, na ocasião da entrevista, foi computada apenas a prole já existente até o momento do preenchimento do protocolo de pesquisa.

3.2.1 Aprovação ética

O presente estudo foi devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HRAC/USP (Ofício nº 282/2009-SVAPEPE-CEP - Anexo 4).

3.2.2 Gerenciamento de dados

Registrou-se em protocolo impresso específico (Anexo 2), os dados obtidos durante as entrevistas realizadas com os probandos ou por meio da análise de prontuários, sendo a pesquisadora responsável por transferir os dados coletados para o banco informatizado (Programa de Gerenciamento de Dados-PGD). Tal programa, elaborado junto a um profissional especializado na área, foi utilizado como instrumento facilitador para a computação dos dados obtidos nesse estudo, com capacidade de imprimir relatórios com posterior tabulação de todas as informações obtidas durante a fase de coleta.

3.2.3 Análise dos resultados

Para análise dos resultados foram considerados os dois grupos distintos de fissura labiopalatina, pré-estabelecidos.

Dados sobre o tipo de fissura, razão sexual, consanguinidade parental, descrição das anomalias menores associadas à fissura labiopalatina e distribuição da amostra, quanto ao número de filhos afetados, ou não, dos probandos, foram apresentados por meio de estatística básica descritiva. Para as comparações, foi utilizado o teste do qui-quadrado e o teste de Fisher.

A frequência de casos familiares (definido pelos Grupos I e II e membros afetados) foi estimada sobre a ocorrência subsequente da FLPNS, apresentando os resultados de forma descritiva e ilustrados em tabelas. A frequência de casos familiares (parentes afetados, em primeiro grau – pais, irmãos e filhos) do probando,

foi estimada para o Grupo I e II e amostra total, por meio de programas que calculam probabilidades exatas, baseadas em propriedades assintóticas da distribuição binominal. Foi realizada correção por averiguação (que é a exclusão de uma parte da amostra em condições específicas, com a finalidade de se eliminar possível viés) para a frequência de casos familiares, excluindo-se o número de casos familiares na situação p/f (probando/filho) ou p/i (probando/irmão), obtendo-se a frequência corrigida de afetados do número total de probandos.

Os riscos de recorrência de indivíduos com fissura de lábio com ou sem fissura de palato e fissura de palato não sindrômica foram determinados em relação ao número de filhos afetados e número de filhos da amostra até o nascimento do filho com fissura, nos diferentes grupos. Para o cálculo do risco de recorrência para o primeiro filho, foi utilizado o total de filhos afetados do gênero menos o total de 1º filhos afetados (numerador) sobre o total de filhos do gênero (identificando o probando) mais o total de filhos do gênero (identificando o probando) mais o total de filhos cujo gênero não foi identificado menos o total de 1º filhos afetados (denominador). Foi realizada correção por averiguação para o risco de recorrência, excluindo-se o segundo filho afetado e filhos intermediários nascidos entre afetados, obtendo-se, dessa forma, a frequência corrigida de afetados do número total de filhos. Esses valores foram demonstrados em percentuais, incluindo os limites exatos dos intervalos de confiança a 95%.

Os riscos de recorrência também foram calculados em relação ao número de filhos afetados do gênero menos o total de 1º filhos afetados (numerador) sobre o total de filhos do gênero masculino mais o total de filhos do gênero feminino mais o total de filhos cujo gênero não foi identificado menos o total de 1º filhos afetados (denominador), calculando o risco para o segundo filho afetado.

Os resultados foram correlacionados com as características do efeito de limiar multifatorial.

Foi aplicado teste de Bross, para verificar o aumento do risco proporcional na ordem do gênero dos(as) filhos(as) com fissura labiopalatina.

E, finalmente, o grau de determinação genética para as FLPNS foi calculado para os grupos e amostra total por meio do gráfico de herdabilidade construído por

Smith e reproduzido por Emery (1986). Em todos os testes estatísticos foi adotado nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

O presente estudo contemplou uma amostra de 841 indivíduos com fissura labiopalatina não sindrômica, cadastrados no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais/USP, de ambos os sexos, os quais preencheram os critérios estabelecidos na metodologia. Dos 841 indivíduos, 660 (78,5%) apresentaram FL+/-FP, constituindo o Grupo I e, 181 (21,5%) apresentaram FP, contemplando o Grupo II. Ainda, em relação à amostra total, observou-se que as fissuras do tipo transforame incidiram com maior frequência (56,7%), seguidas pelas do tipo pré-forame (21,8%) e pós-forame (21,5%), conforme descrito na Tabela 3.

Tabela 3 - Distribuição da amostra quanto aos tipos de fissura labiopalatina.

Grupos	Tipos de fissura	Amostra Total	
		f (%)	
I	Pré-forame incisivo unilateral	162/841 (19,3%)	183/841 (21,8%)
	Pré-forame incisivo bilateral	21/841 (2,5%)	
	Transforame incisivo unilateral	330/841 (39,2%)	477/841 (56,7%)
	Transforame incisivo bilateral	147/841 (17,5%)	
II	Pós-forame incisivo completa	54/841 (6,4%)	181/841 (21,5%)
	Pós-forame incisivo incompleta	127/841 (15,1%)	

f: frequência; %: porcentagem

Analisando a lateralidade da fissura no Grupo I, observou-se que a frequência da fissura unilateral ($492/660=74,5\%$) foi três vezes maior do que a bilateral ($168/660=25,5\%$). Em relação ao acometimento palatino (Grupo II), observou-se que a fissura incompleta foi predominante neste grupo, correspondendo a 70,2% ($127/181$).

Ao caracterizar os indivíduos por gênero, observou-se que, do total da amostra estudada, houve predomínio do gênero feminino em ambos os grupos (Figura 8). Dos 660 indivíduos pertencentes ao Grupo I, 423 (64,1%) pertenceram ao

sexo feminino e 237 (35,9%) ao masculino (razão sexual 1M:2F). Já, no Grupo II, dos 181 indivíduos, 140 (77,3%) pertenceram ao sexo feminino e 41 (22,7%) ao masculino (razão sexual 1M:3F).

A análise estatística mostrou associação significativa entre a ocorrência de fissura labiopalatina não sindrômica e o gênero dos probandos ($p=0,001$), sendo o gênero feminino mais frequente no Grupo II do que no Grupo I.

Figura 8 - Distribuição da amostra quanto ao gênero dos probandos.

A média de idade observada, no presente estudo, foi de 30 e 52 anos para probandos do gênero feminino e masculino, respectivamente.

Em relação à exposição a agentes químicos e físicos, considerados de risco para fissuras orofaciais, não foi possível se obter dados informativos.

4.2 ASPECTOS CLÍNICOS DOS INDIVÍDUOS COM FISSURA LABIOPALATINA NÃO SINDRÔMICA

Anomalias menores foram observadas em 12,1% dos probandos do Grupo I e 21,0% dos probandos do Grupo II (Tabela 4). Diferença estatisticamente significativa foi observada somente entre a amostra total e o Grupo II. Da amostra total, 118 indivíduos (14,0%) apresentaram uma ou duas anomalias menores, sem representar síndrome, sequência ou associação. Dos 660 indivíduos do Grupo I, 55 (68,8%) apresentaram uma anomalia menor e 25

(31,2%) apresentaram duas anomalias menores; enquanto que no Grupo II, uma e duas anomalias menores foram observadas em 33 (86,8%) e 5 indivíduos (13,2%), respectivamente (Tabela 5).

Tabela 4 - Distribuição da amostra quanto à ocorrência de anomalias menores.

Anomalia Menor	Grupo I (n=660)	Grupo II (n=181)	Total (n=841)
Sim	80 (12,1%)	38 (21,0%)	118 (14,0%)
Não	580 (87,9%)	143 (79,0%)	723 (86,0%)
Total	660 (100,0%)	181 (100,0%)	841 (100,0%)

Amostra total e Grupo I: $p=0,313$; Amostra total e Grupo II: $p=0,025$.

Tabela 5 - Relação de anomalias menores presentes nos diferentes grupos.

Presença de anomalia menor	Grupo I (n= 80)	Grupo II (n= 38)	Total (n=118)
Uma	55 (68,8%)	33 (86,8%)	88 (74,6%)
Duas	25 (31,2%)	05 (13,2%)	30 (25,4%)
Total	80 (100,0%)	38 (100,0%)	118 (100,0%)

Das anomalias menores observadas, hipoplasia de face média foi a mais frequente em ambos os grupos (41,0% e 15,8%, respectivamente, para o Grupo I e II) (Tabelas 6 e 7).

Tabela 6 - Descrição das anomalias menores presentes no Grupo I.

Anomalias menores Grupo I	(f)	(%)
<i>Hipoplasia de face média</i>	33/80	41,25%
Sinofre	07/80	8,75%
Estrabismo convergente/divergente	06/80	7,5%
Miopia*	06/80	7,5%
Fácies longo	05/80	6,25%
Retrognatismo	05/80	6,25%
Orelhas proeminentes	04/80	5,0%
Prognatismo	04/80	5,0%
Fronte ampla	03/80	3,75%
Hipoplasia de pré-maxila	03/80	3,75%
Assimetria face	02/80	2,25%
Fendas palpebrais oblíquas para cima	02/80	2,25%
Fendas palpebrais oblíquas para baixo	02/80	2,25%
Olhos pequenos	02/80	2,25%
Ponte nasal alta	02/80	2,25%
Ponte nasal larga	02/80	2,25%
Pontes supraorbitárias proeminentes	02/80	2,25%
Asa nasal larga	01/80	1,25%
Dorso nasal largo	01/80	1,25%
Ectrópio palpebral	01/80	1,25%
Fendas palpebrais estreitas	01/80	1,25%
Filtro longo	01/80	1,25%
Frênulo lingual curto	01/80	1,25%
Hamartoma lingual	01/80	1,25%
Hipermetropia	01/80	1,25%
Hipoplasia de asa nasal	01/80	1,25%
Mecha branca de cabelos	01/80	1,25%
Lábio superior fino	01/80	1,25%
Orelhas pequenas com helix dobrado	01/80	1,25%
Orelha posteriorizada unilateral	01/80	1,25%
Ptose palpebral	01/80	1,25%
Sobrancelhas arqueadas	01/80	1,25%

f: frequência; %: porcentagem.

*5 casos com miopia leve; 1 caso com miopia moderada (classificação segundo Sohn, Song e Kee 2009).

Tabela 7 - Descrição das anomalias menores presentes no Grupo II.

Anomalias menores Grupo II	(f)	(%)
<i>Hipoplasia de face média</i>	06/38	15,8%
Orelhas proeminentes	04/38	10,5%
Assimetria de face	03/38	7,9%
Fácies longa	03/38	7,9%
Micrognatia	03/38	7,9%
Boca grande	02/38	5,3%
Hipoplasia malar	02/38	5,3%
Lábios finos	02/38	5,3%
Miopia*	02/38	5,3%
Narinas antevertidas	02/38	5,3%
Ptose palpebral á esquerda	02/38	5,3%
Apêndice pré-auricular bilateral	01/38	2,6%
Base nasal baixa	01/38	2,6%
Estrabismo divergente	01/38	2,6%
Filtro longo	01/38	2,6%
Hipoplasia de artelho	01/38	2,6%
Pré-maxila proeminente	01/38	2,6%
Lábio inferior irregular (s/ fistula)	01/38	2,6%
Hipermetropia	01/38	2,6%
Olhos grandes	01/38	2,6%
Retrognatia	01/38	2,6%
Sinofre	01/38	2,6%

f: frequência; %: porcentagem.

*1 caso com miopia leve; 1 caso com miopia moderada (classificação segundo Sohn, Song e Kee 2009).

4.3 HISTÓRICO FAMILIAL DOS INDIVÍDUOS COM FISSURA LABIOPALATINA NÃO SINDRÔMICA

Consanguinidade parental, na amostra total, foi observada em 1,8% (15 casos) dos casos; em 2,2% (14 casos) no Grupo I e, em 0,6% (1 caso) no Grupo II (Tabela 8). Não houve diferença estatisticamente significativa entre a amostra total e os Grupos.

Tabela 8 - Consanguinidade parental na amostra.

Consanguinidade parental	Grupo I (n=660)	Grupo II (n=181)	Amostra Total (n=841)
Sim	14 (2,2%)	01 (0,6%)	15 (1,8%)
Não	646 (97,8%)	180 (99,4%)	826 (98,2%)
Total	660(100,0%)	181(100,0%)	841(100,0%)

Amostra total e Grupo I: $p=0,637$; Amostra total e Grupo II: $p=0,226$.

O número de probandos com filho(s) seja(m) ele(s) com fissura labiopalatina, ou não, da presente casuística, encontra-se distribuído nas Tabelas 9 e 10, segundo o gênero do probando e o gênero do(s) filho/a(s). De um total de 1.744 filhos(as) dos probandos masculinos ($n=278$) e dos probandos femininos ($n=563$), a frequência relativa (%) de filhos(as) com fissura labiopalatina, foi maior nos probandos do gênero masculino (7,0%) do que nos probandos do gênero feminino (4,0%).

Tabela 9 - Distribuição da amostra quanto aos filhos(as) dos probandos do gênero masculino.

Grupos	Número de filhos(as) dos probandos do gênero masculino (n=626)						Total
	Com fissura			Sem fissura			
	M	F	SI	M	F	SI	
I	25	15	00	246	208	30	524 (83,7%)
II	00	04	00	42	49	07	102 (16,3%)
Total	44 (7,0%)			582 (93,0%)			626 (100,0%)

M: Masculino; F: Feminino, SI: Sem Informação.

Tabela 10 - Distribuição da amostra quanto aos filhos(as) dos probandos do gênero feminino.

Grupos	Número de filhos(as) dos probandos do gênero feminino (n=1118)						Total
	Com fissura			Sem fissura			
	M	F	SI	M	F	SI	
I	18	13	00	358	350	67	806 (72,1%)
II	09	05	00	139	143	16	312 (27,9%)
Total	45 (4,0%)			1073 (96,0%)			1118(100,0%)

M: Masculino; F: Feminino, SI: Sem Informação.

Na amostra total do presente estudo, observou-se frequência de casos familiares em primeiro grau (pai, mãe, irmãos e/ou filhos(as) do probando) em 13,3% da casuística (Tabela 11). Para o Grupo I, a frequência de casos familiares foi de 13,9% e para o Grupo II, de 11,0%. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o Grupo I e a amostra total e o Grupo II e a amostra total.

Tabela 11 - Frequência de casos familiares dos probandos com fissura labiopalatina não sindrômica.

Grupos	Proporção de casos familiares	f (%)	IC 95%
I	92/660 = 0,1394	13,9%	11,4% - 16,8%
II	20/181 = 0,1105	11,0%	6,9% - 16,6%
Total	112/841 = 0,1332	13,3%	11,1% - 15,8%

f: Frequência; %: Porcentagem, IC: Intervalo de confiança.

A descrição de casos familiares, considerando somente a situação da presença da fissura no probando e filho(a) (p/f) ou no probando e seu(sua) irmão(ã) (p/i), está disposta na Tabela 12.

Tabela 12 - Descrição de casos familiares dos probandos com fissura labiopalatina.

Grupos	Amostra	(p/f)	(p/i)	Total
I	660	62	30	92
II	181	17	3	20
Total	841	79	33	112

p/f: probando/filho(a); p/i: probando/irmão(a).

Já, as frequências de casos familiares de p/f e de p/i na amostra total, encontram-se nas Tabelas 13 e 14, respectivamente. Maior frequência de casos familiares na situação p/f foi encontrada no Grupo I (9,8%). Não houve diferença estatisticamente significativa, quando comparados, separadamente, Grupo I e amostra total e Grupo II e amostra total. Na situação p/i houve maior frequência no Grupo I (5,0%) do que no Grupo II (1,8%). Não houve diferença estatisticamente significativa na relação Grupo I e amostra total e Grupo II e amostra total.

Tabela 13 - Frequência de casos familiares probando/filho(a) – p/f*.

Grupos	Proporção de p/f	f (%)	IC 95%
I	62/630 = 0,0984	9,8%	7,6% - 12,4%
II	17/178 = 0,0955	9,6%	5,7% - 14,9%
Total	79/808 = 0,0978	9,8%	7,8% - 12,0%

f: Frequência; %: Porcentagem, IC: Intervalo de confiança; p/f: probando/filho(a).

*Excluído o número de casos familiares p/i, obtendo-se a frequência corrigida de afetados no número total de probandos.

Tabela 14 - Frequência de casos familiares probando/irmão(a) – p/i*.

Grupos	Proporção de p/i	f (%)	IC 95%
I	30/598 = 0,0502	5,0%	3,4% - 7,1%
II	3/164 = 0,0183	1,8%	0,4% - 5,2%
Total	33/762 = 0,0433	4,3%	3,0% - 6,0%

f: Frequência; %: Porcentagem, IC: Intervalo de confiança; p/i: probando/irmão(a).

*Excluído o número de casos familiares p/f, obtendo-se a frequência corrigida de afetados no número total de probandos.

A distribuição da amostra quanto ao número de filhos(as) afetados(as), está representada na Tabela 15, mostrando predomínio de probandos com apenas um filho afetado.

Tabela 15 - Distribuição da amostra quanto ao número de filhos(as) afetados(as).

Filhos(as) com fissura orofacial	Amostra (n= 79)	Grupo I (n= 62)	Grupo II (n= 17)
Um	69 (87,3%)	53 (85,5%)	16 (94,1%)
Dois	10 (12,6%)	09 (14,5%)	01 (5,9%)
Total	79 (100,0%)	62 (100,0%)	17 (100,0%)

Descrição de casos familiares, segundo o gênero do probando e do filho, no Grupo I, mostrou predominância de filhos afetados do gênero masculino (43), tanto de probandos do gênero masculino quanto de feminino (Figura 9). Entretanto, no Grupo II, a frequência de filhos(as) afetados foi igualmente proporcional entre os gêneros (9 do gênero masculino e 9 do gênero feminino) (Figura 10).

Figura 9 - Descrição de casos familiares, segundo o gênero do probando e filho, no Grupo I.

Figura 10 - Descrição de casos familiares, segundo o gênero do probando e filho, no Grupo II.

Observando a ordem de nascimento dos filhos(as) afetados dos probandos da presente casuística, a frequência de casos familiares foi maior para o primeiro filho(a) em ambos os grupos (Figura 11). Dos 62 probandos com casos familiares na situação p/f do Grupo I, 34 probandos tiveram o primeiro filho(a) afetado. No Grupo II, dos 17 probandos que tiveram filhos afetados, 10 tiveram o primeiro filho(a) com fissura.

Figura 11 - Primeiros filhos(as) afetados considerando a ordem de nascimento na presente casuística.

4.4 RISCOS DE RECORRÊNCIA FAMILIAL PROBANDO/FILHO(A) DOS INDIVÍDUOS COM FLPNS

Na amostra total, recorrência familiar foi observada em 71 filhos no Grupo I e 18 no Grupo II, obtendo-se risco de recorrência (sem correção de averiguação) de 5,3% no Grupo I e, de 4,3%, no Grupo II, independente do gênero do probando e do gênero do filho (Tabela 16).

Tabela 16 - Riscos de recorrência para filhos, independente do gênero do probando e dos filhos, segundo os grupos de FLPNS.

Grupos	Filhos afetados*	
	Proporção	Riscos de recorrência (IC 95%)
I	71/1330	5,3% (4,2% - 6,7%)
II	18/414	4,3% (2,6% - 6,8%)
Total	89/1744	5,1% (4,1% - 6,2%)

IC: Intervalo de confiança; *Todos os filhos afetados.

Em relação ao risco de recorrência familiar para filhos do gênero masculino e feminino, independente do gênero do probando, obteve-se para o Grupo I, risco de recorrência de 3,8%, para filhos do gênero feminino, e de 7,6% para filhos do gênero masculino. Aplicando o teste de Bross a esses dados, observou-se que o aumento

de risco proporcional foi cerca de 98% maior em meninos do que em meninas. Para o Grupo II, obteve-se risco de recorrência de 4,5% e 3,9% para filhos do gênero feminino e masculino, respectivamente (Tabela 17).

Tabela 17 - Riscos de recorrência para filhos do gênero masculino e feminino, independente do gênero do probando, segundo os grupos de FLPNS.

Grupos	Filhos do gênero feminino		Filhos do gênero masculino	
	Proporção	Riscos de recorrência (IC 95%)	Proporção	Riscos de recorrência (IC 95%)
I	31/806	3,8% (2,6% - 5,4%)	40/524	7,6% (5,5% - 10,2%)
II	14/312	4,5% (2,5% - 7,4%)	4/102	3,9% (1,1% - 9,7%)
Total	45/1118	4,0% (2,9% - 5,3%)	44/626	7,0% (5,1% - 9,3%)

IC: Intervalo de confiança.

4.4.1 Riscos de recorrência familiar probando/filho(a) de acordo com o gênero

4.4.1.1 Grupo I

4.4.1.1.1 Gênero masculino

4.4.1.1.1.1 Risco de recorrência familiar para o primeiro filho afetado, independente da ordem de nascimento

Os 237 probandos do gênero masculino do Grupo I tiveram um total de 271 filhos do gênero masculino (dos quais 25 eram afetados) e 223 filhos do gênero feminino (dos quais 15 eram afetadas) e, ainda, 30 filhos de gênero não informado, não afetadas.

Na amostra dos probandos masculinos, 04 desses 237 probandos tiveram dois filhos afetados cada um, sendo que, dos 12 filhos desses 04 indivíduos, 07 eram do gênero masculino (03 afetados e 04 normais) e 05 eram do gênero feminino (05 afetadas). Ao realizar a correção de averiguação para os riscos de recorrência, excluindo-se estes 04 propósitos com dois filhos afetados e os demais filhos (tanto

os filhos afetados quanto os filhos intermediários não afetados), obteve-se, da amostra total dos 237 núcleos familiares, os seguintes dados: 233 probandos do gênero masculino com 264 filhos do mesmo gênero (22 afetados e 242 não afetados) e 218 filhos do gênero feminino (10 afetadas e 208 não afetadas). No total de filhos desses probandos masculinos, foram incluídos os 30 filhos, cujo gênero não foi informado.

Sendo assim, o risco de recorrência encontrado para um casal, com progenitor do gênero masculino afetado, foi de 6,2% com IC 95% (4,3% - 8,7%), independente do gênero do filho; de 8,3% com IC 95% (5,3% - 12,3%) para o filho do gênero masculino e de 4,6% IC 95% (2,2% - 8,3%) para filho do gênero feminino (Tabela 18). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os filhos do gênero masculino e feminino dos probandos do gênero masculino, segundo o IC95%.

Tabela 18 - Riscos de recorrência para o primeiro filho(a) afetado(a) do probando do gênero masculino no Grupo I.

Filhos do gênero	Grupo I	
	Proporção	Riscos de recorrência (IC 95%)
R1	$(22+10) / (264+218+30) = 32/512$	6,2% (4,3% - 8,7%)
R2	22/264	8,3% (5,3% - 12,3%)
R3	10/218	4,6% (2,2% - 8,2%)

R1: Risco de recorrência para ambos os gêneros, **R2:** Risco de recorrência para o gênero masculino, **R3:** Risco de recorrência para o gênero feminino.

Filhos do gênero masculino e filhos do gênero feminino: $p=0,1404$.

Em relação à razão sexual da prole dos probandos do gênero masculino, observou-se que, do total de 494 filhos dos probandos do gênero masculino, 271 eram do gênero masculino (54,9%) e 223 do gênero feminino (45,1%). Esta diferença é estatisticamente significativa ($p=4,66$).

4.4.1.1.2 Gênero feminino

4.4.1.1.2.1 Risco de recorrência familiar para o primeiro filho afetado, independente da ordem de nascimento

Os 423 probandos do gênero feminino do Grupo I tiveram um total de 376 filhos do gênero masculino (dos quais 18 eram afetados) e 363 filhos do gênero feminino (dos quais 13 eram afetados) e, ainda, 67 filhos não afetados de gênero não informado.

Na amostra dos probandos femininos, 05 desses 423 probandos tiveram dois filhos afetados cada um, sendo que, dos 18 filhos desses 05 indivíduos, 09 eram do gênero masculino (08 afetados e 01 não afetado) e 09 eram do gênero feminino (02 afetadas e 07 não afetadas). Ao realizar a correção de averiguação para os riscos de recorrência, excluindo-se estes 05 propósitos com dois filhos afetados e os demais filhos (tanto os filhos afetados quanto os filhos intermediários não afetados), obteve-se, da amostra total dos 423 núcleos familiares, os seguintes dados: 418 probandos do gênero feminino com 367 filhos do gênero masculino (10 afetados e 357 não afetados) e 354 filhos do gênero feminino (11 afetadas e 343 não afetadas). No total de filhos desses probandos femininos, foram incluídos os 67 filhos, cujo gênero não foi informado.

Desta forma, o risco de recorrência encontrado para um casal, com progenitor do gênero feminino afetado, foi de 2,7% com IC 95% (1,6% - 4,0%), independente do gênero do filho; de 2,7% com IC 95% (1,3% - 4,9%) para o filho do gênero masculino e de 3,1% IC 95% (1,5% - 5,4%) para filho do gênero feminino (Tabela 19). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os filhos do gênero masculino e feminino dos probandos do gênero feminino, segundo o IC95%.

Tabela 19 - Riscos de recorrência para o primeiro filho(a) afetado(a) do probando do gênero feminino no Grupo I.

Filhos do gênero	Grupo I	
	Proporção	Riscos de recorrência (IC 95%)
R1	$(10+11) / (367+354+67) = 21/788$	2,7% (1,6% - 4,0%)
R2	10/367	2,7% (1,3% - 4,9%)
R3	11/354	3,1% (1,5% - 5,4%)

R1: Risco de recorrência para ambos os gêneros, **R2:** Risco de recorrência para o gênero masculino, **R3:** Risco de recorrência para o gênero feminino.

Filhos do gênero masculino (R2) e filhos do gênero feminino (R3): $p=0,8268$.

Comparando-se os valores de R1 (Risco de recorrência para ambos os gêneros) obtidos para os probandos masculinos e femininos no Grupo I, observou-se diferença estatisticamente significativa ($p=0,023$).

4.4.1.1.3 Gênero masculino e gênero feminino

4.4.1.1.3.1 Risco de recorrência familiar para o segundo filho afetado, independente da ordem de nascimento

Dos 237 probandos do gênero masculino, 36 desses tiveram 40 filhos afetados (25 meninos e 15 meninas), significando que 04 probandos tiveram dois filhos afetados cada um. Estes 36 probandos do gênero masculino, com pelo menos um filho afetado, tiveram um total de 81 filhos, sendo 47 meninos (25 afetados e 22 não afetados) e 31 meninas (15 afetadas e 16 não afetadas), além de 03 filhos, cujo gênero não foi informado.

O risco de recorrência da fissura labiopalatina na prole de afetado do gênero masculino foi obtido da fórmula abaixo, corrigida por averiguação:

$$\frac{(\text{total de filhos afetados do gênero} - \text{total de 1º filhos afetados})}{(\text{total de filhos do gênero masculino} + \text{total de filhos do gênero feminino} + \text{total de filhos cujo gênero não foi informado} - \text{total de 1º filhos afetados})}$$

Ou seja;

$$(40-36) / (47+31+3-36) = 4/45 = 0,089 \text{ ou } 8,9\% \text{ (IC95\%: } 2,48\% - 21,22\%)$$

Dos 423 probandos do gênero feminino, 26 tiveram 31 filhos afetados (18 meninos e 13 meninas), significando que 5 probandos tiveram dois filhos afetados. Estes 26 probandos do gênero feminino com pelo menos um filho afetado tiveram um total de 87 filhos, sendo 37 meninos (18 afetados e 19 não afetados) e 42 meninas (13 afetadas e 29 não afetadas), além de 08 filhos cujo gênero não foi informado.

O risco de recorrência da fissura labiopalatina na prole de afetado do gênero feminino foi obtido da mesma fórmula acima mencionada.

Sendo;

$$(31-26) / (37+42+8-26) = 5/61 = 0,082 \text{ ou } 8,2\% \text{ (IC95\%: } 2,72\% - 18,1\%)$$

Analisando-se os riscos de recorrência para o segundo filho afetado de probandos de ambos os gêneros (sendo um dos progenitores afetado e um primeiro filho também afetado) não houve diferença estatisticamente significativa segundo o IC95%. É lícito, neste caso, a realização do cálculo do risco de recorrência sem a identificação do gênero do progenitor afetado. Assim, o risco de recorrência foi obtido da seguinte fórmula:

$$\frac{(\text{total de filhos do gênero masculino com irmandades afetadas corrigidos por averiguação} + \text{total de filhos do gênero feminino com irmandades afetadas corrigidos por averiguação})}{(\text{total de filhos do gênero masculino corrigidos por averiguação} + \text{total de filhos do gênero feminino corrigidos por averiguação})}$$

Ou seja;

$$(4+5) / (45 + 61) = 9/106 = 0,085 \text{ ou } 8,5\% \text{ (IC95\%: } 3,96\% - 15,51\%)$$

4.4.1.2 Grupo II

4.4.1.2.1 Gênero masculino e gênero feminino

No Grupo II, os 41 probandos do gênero masculino tiveram um total de 102 filhos, dos quais 04 eram afetados e, os 140 probandos afetados do gênero feminino tiveram um total de 312 filhos, dos quais 14 eram afetados.

4.4.1.2.1.1 Risco de recorrência familiar para o primeiro filho afetado, independente da ordem de nascimento, sendo um dos probandos afetados

O risco de recorrência da fissura labiopalatina na prole de afetado para ambos os gêneros foi obtido da fórmula abaixo:

$$\frac{(\text{total de filhos afetados do gênero masculino/feminino})}{(\text{total de filhos do gênero masculino/feminino})}$$

Sendo assim, o risco de recorrência encontrado para um casal, com progenitor do gênero masculino afetado, ter um filho igualmente afetado é de 4,3% com IC 95% (2,6% - 6,8%), independente do gênero do filho; de 3,9% com IC 95% (1,0% - 9,7%) do gênero masculino e, de 4,5% com IC 95% (2,5% - 7,4%) do gênero feminino (Tabela 20). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os gêneros, segundo o IC95%.

Tabela 20 - Riscos de recorrência para o primeiro filho(a) afetado(a) dos probandos do Grupo II.

Gênero do probando	Grupo II	
	Proporção	Riscos de recorrência (IC 95%)
R1	$(4+14) / (102+312) = 18/414 = 0,043$	4,3% (2,6% - 6,7%)
R2	$4/102 = 0,039$	3,9% (1,0% - 9,7%)
R3	$14/312 = 0,045$	4,5% (2,4% - 7,4%)

R1: Risco de recorrência para ambos os gêneros, **R2:** Risco de recorrência para o gênero masculino, **R3:** Risco de recorrência para o gênero feminino.

O tamanho reduzido da amostra no Grupo II não habilitou o refinamento dos dados em relação ao gênero dos filhos, bem como o cálculo do risco de recorrência para o segundo filho afetado, uma vez que apenas um probando deste grupo apresentou o segundo filho afetado.

No tocante ao risco de recorrência probando/filho(a), observou-se que 6 dos 62 probandos, com filhos afetados, apresentaram irmão igualmente afetado, no Grupo I e, 7 dos 17 probandos, no Grupo II. Portanto, o risco de recorrência para o probando com irmão, também afetado, foi de 9,7% para o Grupo I $6/62=0,0968=9,7\%$ com IC 95% (3,64% - 19,87%) e de 41,2% para o Grupo II $7/17=0,4117=41,2\%$ com IC 95% (18,45% - 67,07%).

Os riscos de recorrência familiar para FLPNS, observados na presente casuística, estão sumarizados nas Figuras 12 e 13.

Figura 12 - Heredogramas mostrando os diferentes riscos de recorrência de fissura de lábio com ou sem fissura de palato não síndrômica observados na presente casuística.

Figura 13 - Heredogramas mostrando os diferentes riscos de recorrência de fissura de palato não síndrômica observados na presente casuística.

Baseado nas proporções de parentes de probandos afetados, em primeiro grau, e nas estimativas de prevalência para FLPNS, de acordo com Loffredo et al (2001), foi possível avaliar o grau de contribuição genética para a determinação da malformação na amostra estudada. Utilizando-se esses riscos que equivalem à frequência corrigida de parentes afetados de probandos, obtivemos, da tabela construída por Smith e reproduzido por Emery (1986), valores de r (coeficiente de correlação) da ordem de 40 a 50% (em média 45%), equivalendo, portanto, a uma taxa de herdabilidade de $h^2 = 2r \sim 90\%$.

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

As fissuras orofaciais, incluindo a fissura labiopalatina, são anomalias congênitas mais comuns na espécie humana. Numerosos estudos têm mostrado vários *loci* candidatos que podem estar envolvidos com a etiologia da FL+/-FP (Vieira 2008). A teoria do modelo multifatorial de herança, do qual a FLPNS faz parte, permite prever que grupos populacionais com menores proporções de casos familiares para uma dada doença estejam sob menor influência de componentes genéticos do que grupos populacionais com maiores proporções de casos nos quais há recorrência na família (Freire-Maia 1957 e Menegotto e Salzano 1991).

Assim, a fissura labiopalatina é de difícil prevenção e, quando um indivíduo é afetado, é de importância incontestável o acesso precoce à assistência básica, tanto para o indivíduo afetado como para sua família. Além dos atendimentos clínicos e cirúrgicos, é de fundamental importância o aconselhamento genético, que o ajudará com informações pertinentes sobre a anomalia e no delineamento informativo para a prole. Os riscos de recorrência são controversos, uma vez que diversos estudos adotam diferentes metodologias em diferentes populações, culminando na dificuldade no aconselhamento genético.

Apesar dos diferentes riscos de recorrência existentes e das diferentes metodologias propostas, somente nos últimos anos é que o cálculo do risco de recorrência vem sendo realizado com base na genética quantitativa com várias averiguações e testes mais específicos da genética populacional, garantindo maior confiabilidade e diminuindo possíveis atos falhos na diferenciação entre frequência e risco de recorrência familiar. Estes novos achados têm levado diversos pesquisadores a reconsiderar os riscos de recorrência atuais dessa malformação, incluindo novos achados clínicos como, por exemplo, o defeito no músculo orbicular da boca, condição subfenotípica que, quando presente, pode acarretar maior risco de recorrência daquele esperado (Klotz et al 2010).

No presente trabalho, foram abordadas as fissuras labiopalatinas não sindrômicas, cujos probandos tiveram filhos. Em consequência da seleção pré-estabelecida e do delineamento da presente amostra, observou-se um número significativo desses indivíduos que, embora represente uma pequena porcentagem

do universo de pacientes cadastrados no HRAC/USP, quando comparado aos dados da literatura, principalmente no tocante ao perfil da amostra e ao tempo de coleta dos dados, essa casuística se torna alvo de interesse científico. Diante deste fato e de outros critérios de elegibilidade do presente estudo, é que se determinou a presente amostra (n=841), destacando-se os indivíduos com FL+/-FP como Grupo I (n=660) e FP como Grupo II (n=181). Como era de se esperar, o Grupo I apresentou um número expressivo quando comparado com o Grupo II e, isso se deve, muito provavelmente, pela característica peculiar da fissura de palato estar mais frequentemente associada com outros defeitos congênitos, podendo representar quadros sindrômicos (Stoll et al 2000). Em relação ao tipo de fissura labiopalatina, podemos observar, na Tabela 3, predominância de FL+/-FP (transforame) sem especificação do lado acometido, dados esses compatíveis com os descritos na literatura, onde a fissura mais comum também foi a do tipo transforame incisivo (Collares et al 1995, Marques 2000, Poener 2000, Silva-Filho e Souza-Freitas 2007 e Freitas e Silva et al 2008). O tipo de fissura mais comum, observada na presente casuística, foi o da fissura transforame (56,7%), seguida da fissura pré-forame (21,8%) e da fissura pós forame (21,5%). Esses resultados estão de acordo com aqueles observados por Chuangsuwanish et al (1998), Jesen et al (1998) e por Martelli et al (2010). Esses últimos estudaram uma amostra brasileira de 185 indivíduos com FLPNS, observando 58,9% de FLP, 22,7% de FL e 18,4% de FP. Por outro lado, dados do presente estudo foram discordantes com aqueles observados por Garcia-Godoy (1980), que verificou em uma amostra de 439 indivíduos, número superior de fissuras pré-forame (34,41%) sobre transforame (32,1%) e pós-forame (32,1%) e, com os dados de Iregbulem (1992), que analisando 21.624 indivíduos, também encontrou maior incidência de fissura pré-forame (49%).

Em relação à lateralidade do acometimento no Grupo I, observou-se que a fissura unilateral foi a mais frequente (74,5%), em concordância com o estudo de González et al (2008), que mostraram predominância da fissura unilateral (75%) em uma amostra de 590 indivíduos com FL+/-FP não sindrômica. Quanto ao acometimento palatino, no Grupo II do presente estudo, a fissura incompleta foi a mais frequente, não havendo dados relacionados, na literatura, que permitissem comparar esse resultado.

Ao caracterizar os indivíduos por gênero, observou-se que, do total da amostra estudada, houve predomínio do gênero feminino em ambos os grupos (Figura 4), onde o esperado para o Grupo I seria o do gênero masculino. A razão sexual no Grupo I foi de 1M:2F, sendo esse resultado discordante com os dados da literatura, que mostram desvio da razão sexual para o sexo masculino (Woolf 1971, Shin, Lee e Lew 1985, Menegoto e Salzano 1991, Shapira et al 1999, Cooper et al 2000 e Martelli-Júnior et al 2007). Não há justificativa para tal resultado, uma vez que a inclusão dos indivíduos, no presente estudo, não seguiu padrões de seleção preferencial de gênero. Uma provável hipótese seria o alto índice de mortalidade no período reprodutivo do gênero masculino (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística 2011), podendo ter alguma relação com os dados do presente estudo, uma vez que, para realização do mesmo, houve a necessidade da presença de filhos(as) (exceto aqueles com filhos adotados) para inclusão dos probandos. Tal hipótese só poderá ser confirmada mediante estudo sistemático com esse grupo específico de indivíduos. No Grupo II, a razão sexual foi de 1M:3F, o qual foi compatível com a literatura (Nagem Filho et al 1968, Capellozza Filho et al 1987 e Sadler 2001). Existe uma hipótese, para os indivíduos do gênero feminino, de que os processos do palato se fundem cerca de uma semana mais tarde em relação aos indivíduos do gênero masculino. Isso poderia explicar a maior frequência de mulheres com esse tipo de fissura, uma vez que existiria um maior tempo de exposição aos fatores de riscos (Meshin et al 1968, Burdi e Silvey 1969, Lary e Paulozzi 2001 e Sadler 2001). Análise estatística mostrou associação significativa entre a ocorrência de fissura labiopalatina não sindrômica e o sexo dos probandos ($p=0,001$), sendo o gênero feminino mais frequente no Grupo II do que no Grupo I.

Em relação à média de idade dos probandos, os valores obtidos na presente casuística foram de 30 e 52 anos para probandos do gênero feminino e masculino, respectivamente. Entretanto, não foi possível se obter a relação da faixa etária dos probandos, na época da concepção de seus filhos(as), uma vez que esse dado não constava nos prontuários (estudo retrospectivo). Sendo assim, não se considerou relevante a obtenção desse dado, no estudo prospectivo, por esse fazer parte da minoria da amostra total. Assim, não foi possível a comparação com dados da literatura.

Considerando que esse estudo foi, em sua maioria, retrospectivo, dados relacionados à dosagem e tempo de exposição dos diferentes fatores de risco, período gestacional, composição dos medicamentos utilizados, entre outros, não puderam ser investigados, impossibilitando a comparação com dados da literatura.

Da amostra total, 14% dos casos apresentaram anomalias menores associadas à fissura (Tabela 4), sem representar síndrome, sequência ou associação. Desses casos, 74,6% apresentaram uma anomalia menor e 25,4% apresentaram duas anomalias menores (Tabela 5). A hipótese de que a presença de três ou mais anomalias menores é altamente preditiva de uma malformação grave (Leppig et al 1988), fez excluir, da presente amostra, todos os indivíduos com essas características. Analisando-se os grupos, observou-se anomalias menores em 12,1% dos casos do Grupo I e em 21,0% dos casos do Grupo II, mostrando diferença estatisticamente significativa somente quando comparados amostra total e Grupo II. Dentre as anomalias menores observadas nos indivíduos da presente casuística, hipoplasia de face média foi a mais frequente, em ambos os grupos (41,0% e 15,8%, respectivamente, para o Grupo I e II) (Tabelas 6 e 7), podendo não ter significado clínico importante, uma vez que esta característica pode ser, simplesmente, um achado secundário à FLP. Por outro lado, considerando-se que mais de 50% dos indivíduos, tanto do Grupo I quanto do II, não apresentaram hipoplasia de face média, é possível que esta represente uma anomalia menor associada e não decorrente da FLP. Estudos sistemáticos sobre lateralidade da fissura, envolvendo técnica e tempo cirúrgicos, relacionados a esta característica, poderão esclarecer esta questão. Levantamento da literatura, no que tange à fissura labiopalatina associada a outras anomalias, mostra apenas frequência de anomalias maiores em grupos de indivíduos com FL+/-FP, caracterizando, muitas vezes, síndromes conhecidas (Milerad et al 1997, Duarte e Leal 1999 e Beriaghi et al 2009). Ausência de dados sobre a frequência de anomalias menores, nesses trabalhos, impossibilitou a comparação com os dados apresentados no presente estudo.

Em relação à consanguinidade parental, os resultados obtidos, na presente casuística, não mostraram diferença estatisticamente significativa entre a amostra total e os Grupos I e II (Tabela 8). Comparando a amostra total com dados de literatura, houve concordância com os estudos de Liascovich et al (2001), que observaram índice de consanguinidade de 1,6% e de Brito et al (2011), que

encontraram índice de 1,5% na amostra estudada. Esses valores de consanguinidade, observados para a população brasileira, podem variar de acordo com a região, hábitos culturais e origem da população, uma vez que a população brasileira atual é uma miscigenação étnica com diferentes fluxos de imigração. No que diz respeito ao índice observado na presente casuística, 1,8% é menor do que os valores estimados para outras populações, como 2,4% na Itália (Teconi et al 1998); 3,5% na Dinamarca (Grosen et al 2010) e 7,0% na Noruega (Silvertsen et al 2008), sugerindo a não relação com a ocorrência da condição.

No que diz respeito aos resultados apresentados nas Tabelas 9 e 10, quanto à distribuição da amostra relacionando os filhos(as) dos probandos, segundo os gêneros, observou-se, na presente casuística, maior frequência de filhos afetados de probandos do gênero masculino (7,0%) do que do gênero feminino (4,0%). Se os genes maternos, durante a gravidez, tivessem um grande impacto na ocorrência da FLP, observaríamos maior frequência de filhos afetados de probandos do gênero feminino, do que do masculino. A não concordância, na presente casuística, indica que os genes sujeitos ao *imprinting* genômico, ou operando através de mecanismos mitocondriais maternos, não são grandes contribuintes para a ocorrência da fissura. Contudo, esses genes tornam-se susceptíveis a explicar a maior frequência do risco genético das fissuras labiopalatinas, quando essa acontece com maior frequência no gênero feminino (Sivertsen 2008).

Quanto à frequência de casos familiares, envolvendo pai, mãe, irmãos e/ou filhos(as) do probando, observou-se 13,3% da presente casuística (Tabela 11). Considerando a amostra total, os dados observados mostraram diferença estatisticamente significativa com o estudo de Palomino, Guzmán e Blanco (2000), que demonstram 10,1% de recorrência para parentes em primeiro grau; com o trabalho de Carinci et al (2007), que mencionaram 20% das diferentes populações com história familiar positiva para FLPNS e, com o estudo brasileiro realizado por Martelli et al (2010), cuja frequência foi, aproximadamente, 3 vezes maior (38%) que a do presente estudo. Nos dois primeiros trabalhos, provavelmente, essa discrepância seja decorrente de diferentes populações estudadas e, no último, da metodologia adotada, uma vez que esses últimos autores incluíram, em seu estudo, não somente os parentes afetados em primeiro grau, mas também os de segundo e terceiro graus.

Analisando-se os grupos, separadamente, para o Grupo I, a frequência de casos familiares foi de 13,9% e para o Grupo II, de 11,0%. Comparando esses dados com os da literatura, houve diferença estatisticamente significativa com os estudos de Sivertsen et al (2008), que mostraram frequência de 32% (IC 95% 24,6-40,3%) para FL+/- FP e 56% (IC 95% 37,2-84,8) para FP. Já, em relação à frequência de casos familiares relacionados ao probando/filho(a) (p/f) ou probando/irmão(a) (p/i) (Tabela 13 e 14), tanto na situação p/f e como na p/i houve maior frequência no Grupo I do que no Grupo II. Quando a amostra total foi comparada ao Grupo I e Grupo II, houve sobreposição de resultados em significância ao IC 95%, em ambas as situações. Comparando a amostra na situação p/f e na p/i com dados de literatura, houve diferença estatisticamente significativa, em ambas as situações, com os estudos de Martelli et al (2010), que consideraram casos familiares com diferentes graus de parentesco.

Os resultados apresentados na Tabela 15, quanto à distribuição da amostra relacionada ao número de filhos(as) afetados(as), mostra predominância de probandos com apenas um filho afetado. Dados referentes ao número de casos familiares, segundo o gênero do probando e do filho, indicam, no Grupo I, predomínio de filhos afetados do gênero masculino, tanto para probandos do gênero masculino quanto feminino (Figura 9). Entretanto, no Grupo II, a frequência de filhos(as) afetados foi igualmente proporcional entre os gêneros (Figura 10). Comparando com a literatura, os dados observados no Grupo I, do presente estudo, foi compatível com o estudo realizado por Kot e Krut (2003). Já, em relação ao Grupo II, houve divergência entre os resultados, onde esses mesmos autores observaram maior frequência de filhos afetados do gênero feminino.

No tocante à ordem de nascimento de filhos afetados dos probandos da presente casuística, a maior frequência encontrada foi para o primeiro filho(a), em ambos os grupos (Figura 11). Esse resultado corrobora com os estudos de Martelli et al (2010). Em contrapartida, Vieira e Orioli (2002), em um estudo de metanálise sobre a associação da fissura labiopalatina e a ordem de nascimento, observaram que a ocorrência de FL+/-FP e FP está correlacionada com o aumento na ordem de nascimento. Outros estudos também têm encontrado associação positiva entre a ordem de nascimento e a ocorrência de FL+/-FP (Menegoto e Salzano 1991, Robert et al 1996 e Cooper et al 2000); entretanto não se observou essa associação com a

ocorrência de FP (Shaw et al 1991, Stoll et al 1991 e Rajabian e Sherkat 2000). Esses dados são discordantes com os observados no presente estudo e isso se deve, muito provavelmente, à metodologia adotada, levando-se em consideração o tamanho da amostra, ingestão de vitaminas, idade dos genitores, renda familiar e hábitos sociais, importantes para se determinar, de forma conclusiva, a associação entre ordem de nascimento e fissuras labiopalatinas.

Finalmente, no tocante ao risco de recorrência familiar dos indivíduos com FLPNS, sem aplicação da correção de averiguação, observou-se que, o risco de recorrência de um probando, independente do gênero, na amostra total, vir a ter um filho(a) afetado(a) é da ordem de 5,1%. Quando os grupos foram estudados separadamente, observou-se que, no Grupo I, o risco de um probando, independente do gênero, vir a ter um filho(a) afetado(a) é de 5,3% e, no Grupo II, é de 4,3% (Tabela 16). Considerando-se o gênero dos filhos, independente do gênero do probando, no Grupo I, o risco de se ter um filho do gênero masculino afetado foi maior do que do gênero feminino (Tabela 17). Como os intervalos de confiança a 95% não se sobrepõem, há indicação de que o risco de recorrência seja maior em meninos do que em meninas. Essa situação tornou-se conspícua quando se aplicou um teste de Bross a esses dados, verificando-se que o aumento de risco proporcional foi cerca de 98% maior em meninos do que em meninas. Já, no Grupo II, observou-se que o risco de se ter um filho afetado do gênero feminino é maior do que um filho afetado do gênero masculino. Esses dados não apresentam muita significância, uma vez que não estão correlacionados ao gênero do probando. Além disso, a literatura é escassa para correlacioná-los.

Considerando o gênero do probando, independente do gênero do filho, no Grupo I, o probando do gênero feminino apresentou risco de recorrência de 2,7% para o primeiro filho(a) e, o probando do gênero masculino, risco de recorrência de 6,2% (Tabela 18 e 19). Esses resultados mostraram diferença estatisticamente significativa em relação à hipótese levantada nesse estudo, ou seja, 7% para o probando do gênero feminino e 4,0% para probando do gênero masculino (Fogh-Andersen 1942, Fraser 1955, Tolarová 1972, Melnick 1987). Outros estudos relacionados aos riscos de recorrência, considerando o gênero do probando, apresentaram dados divergentes com os do presente estudo, onde os riscos para o gênero feminino foram maiores do que para o masculino (Woolf 1971, Tolarová

1972, Melnick 1987 e Gorlin et al 2001). Por outro lado, os resultados da presente casuística corroboraram com o estudo de Sivertsen (2008), que analisou uma amostra de 4.138 indivíduos, observando risco de recorrência maior em probandos do gênero masculino (4,7%) do que do feminino (3,6%). Uma vez que, na presente casuística, observou-se maior frequência de probandos do gênero feminino e maior risco de recorrência para probandos do gênero masculino, evidencia-se que esses resultados apresentam uma associação positiva com o efeito do limiar multifatorial (risco de recorrência versus gênero do probando), o qual preconiza que quanto maior é a frequência de afetados de um determinado gênero na população, menor é o risco de recorrência do defeito, o que é esperado na hipótese de limiar diferente entre os gêneros. No entanto, ainda não se tem uma explicação razoável para o fato do risco de recorrência ser maior para o gênero masculino do que para o feminino, para os quais a literatura aponta riscos de recorrência maiores para o gênero feminino. Mesmo considerando-se que o risco de recorrência é o dobro para os probandos do gênero masculino, este risco maior (6%), em termos absolutos, é considerado baixo de maneira geral, assim como o menor (3%).

Em relação ao segundo filho afetado, independentemente da ordem de nascimento, obteve-se risco de recorrência de 8,5% (IC95%: 3,9% - 15,5%) para o Grupo I. Considerando o IC95% da presente amostra, o resultado observado no Grupo I foi compatível com os estudos baseados em populações dinamarquesas de Fogh-Andersen (1971), que encontrou risco de, aproximadamente, 14% para o segundo filho com FL+/-FP.

Já, no Grupo II, da presente casuística, o probando feminino teve risco de recorrência de 4,5% para filho(a) e o probando masculino, risco de 3,9%. Esses resultados não mostraram diferença estatisticamente significativa, quando comparados com o estudo de Gorlin et al (2001), que mencionaram risco de recorrência maior para probandos do gênero feminino (5,0%) do que para probandos do gênero masculino (2,3%) e com o trabalho de Curtis et al (1961), que relataram risco de recorrência de 6% para o probando do gênero masculino. Tolarová (2009) observou risco de 1,7% para probandos do gênero feminino, e risco de 5,8% para probandos do gênero masculino, mostrando diferença estatisticamente significativa para probandos do gênero feminino, quando comparados os dados da literatura e da presente casuística.

Em relação ao risco de recorrência de fissuras em parentes afetados, em primeiro grau, já com filho(a) e irmão(ã) também afetados, para o Grupo I, obteve-se risco de 9,7% ($6/62=9,7\%$ com IC 95% 3,64%-19,87%) e para o Grupo II, risco de 41,2% ($7/17=41,2\%$ com IC 95% 18,45%-67,07%). Para o Grupo I, esse resultado dobrou em ordem de grandeza em relação ao risco de recorrência para o probando com apenas um filho(a) afetado(a). Esse resultado mostra concordância com estudos de Harper (1998) e Firth e Hurst (2005), mostrando que o risco de recorrência pode aumentar de 2,5% a 5,7% na presença de parentes afetados em primeiro grau. No Grupo II, considerando-se que o risco de recorrência foi baseado em pequeno número de amostra, impossibilitando estatística confiável e seu IC 95% muito amplo, o presente resultado tornou-se irrelevante para o estudo.

Diante dos resultados, aqui expostos, a literatura permite prever que a herança multifatorial em grupos populacionais com menores proporções de casos familiares para uma doença esteja sob menor influência de componentes genéticos do que grupos populacionais com maiores proporções de casos nos quais há recorrência na família (Menegotto e Salzano 1991 e Kondo et al 2002). Baseado nas proporções de parentes de probandos afetados em primeiro grau e nas estimativas de incidência para FLPNS, considerada para este estudo como sendo 1,54:1000 (Loffredo et al 2001), foi possível avaliar o grau de contribuição genética para a determinação da malformação na amostra estudada. Utilizando esses riscos que equivalem, como já mencionado, anteriormente, à frequência corrigida de afetados, obteve-se da tabela construída por Smith e reproduzido por Emery (1986) valores de r da ordem de 40 a 50%, em média cerca de 45%, equivalendo, portanto, a uma taxa de herdabilidade de $h^2=2r \sim 90\%$ para a amostra estudada. Menegotto e Salzano (1991) estimaram 70% para essa taxa em uma amostra de 741 crianças com FLPNS na América do Sul, em 8 países diferentes. Sabe-se que os valores de herdabilidade para as FLPNS têm sido estimados em 53% e 84%, respectivamente, em Taiwan (Lin et al 1999) e em alguns países europeus (Calzolari et al 1988 e Stoll et al 1991). Brito et al (2009), estudando populações brasileiras, mostraram valores de herdabilidade de 65% a 85%. Esses mesmos autores, ampliando a amostra, obtiveram valores de grau de determinação genética de 45% a 85% (Brito et al, 2010).

Como visto, os valores de herdabilidade observados, na presente casuística, foram maiores do que aqueles apresentados na literatura. De fato, o alto grau de determinação genética estimado em 90%, caracteriza a presente casuística como mais susceptível à ação de componentes genéticos do que de componentes ambientais. Ainda, esta parece ser a casuística que poderá ser mais informativa para futuros estudos, visando a identificação de fatores genéticos de predisposição à fissura labiopalatina. Sabe-se que, quanto maior a herdabilidade, maior a contribuição das diferenças genéticas entre as pessoas, levando à variabilidade de uma doença (Nussbaum, McInnes e Willard 2007) e que os riscos de recorrência para doenças multifatoriais podem mudar substancialmente de uma população para outra, pelo fato das frequências gênicas, bem como os fatores ambientais, diferirem entre as populações (Thompson, McInnes e Willard 1993, Jorde et al 2000).

Considerando que, as fissuras labiopalatinas não sindrômicas estão fortemente associadas a diferenças étnicas e que as sub-populações brasileiras, desde o período da colonização não foram expostas a graus iguais de miscigenação entre populações européias, africanas e indígenas (Pena et al 2009), não podemos descartar a possibilidade dessa diferença desempenhar um papel importante na estrutura dessa população e, conseqüentemente, nas diferentes frequências de casos familiares e grau de determinação genética encontrados neste estudo.

As hipóteses levantadas, no presente trabalho, tiveram sua origem no conhecimento baseado na literatura e na aplicação desse conhecimento no processo do aconselhamento genético realizado durante a prática de atendimento direto aos indivíduos com FLPNS, no Serviço de Genética Clínica do HRAC/USP. Ao testá-las, observou-se que os valores encontrados foram divergentes àqueles utilizados na prática clínica. Esses resultados, além de ampliar o conhecimento sobre os riscos de recorrência familiar das FLPNS, em uma população brasileira, têm implicações diretas para o aconselhamento genético, uma vez que fornecem informações mais precisas sobre o risco para famílias brasileiras com FLPNS, podendo servir de base para o delineamento de estratégias de investigação para saúde pública e desenvolvimento de medidas preventivas para o nascimento de novos casos de fissuras labiopalatinas.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Considerando a análise dos resultados obtidos, foi possível concluir que:

- indivíduos afetados no núcleo familiar foi mais frequente no Grupo I do que no Grupo II;
- a taxa de consanguinidade parental teve papel não significante na amostra estudada, sem maior relevância como um adicional à ocorrência da fissura labiopalatina não sindrômica;
- a anomalia menor mais frequente, na presente casuística, foi hipoplasia de face média, em ambos os grupos;
- o valor do risco de recorrência familiar para probando/filhos, nos diferentes grupos de fissura labiopalatina sem identificação do gênero, foi de 5,3% para o Grupo I e 4,3% para o Grupo II, estatisticamente não significativa;
- o risco de recorrência para o segundo filho, sem identificação do gênero, calculado apenas para o Grupo I, foi de 8,5%; e
- o risco de recorrência probando/filho, no Grupo I, foi duas vezes maior para os probandos do gênero masculino (6,2%) do que para o feminino (2,7%), mostrando diferença estatisticamente significativa. Já, no Grupo II, os riscos de recorrência foram de 3,9% para probandos do gênero masculino e de 4,5% para o feminino, sendo esta diferença estatisticamente não significativa.

REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

Alvarez CW. Fissura pré-forame incisivo uni/bilateral e fissura pós-forame incisivo associadas: estudos genético-clínico. [dissertação]. Bauru: Hospital de Reabilitação e Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2010.

Arce B, Azevedo JBC, Freire-Maia N, Chautard EA. Frequência e riscos de recorrência de fissuras labiopalatinas. *Rev Paul Med.* 1968; 72:239-46.

Avery JK (coord). Fundamentos de histologia e embriologia bucal. 2ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. 200p.

Baroneza JE, Faria MJSS, Kuasne H, Carneiro JLV, Oliveira JC. Dados epidemiológicos de portadores de fissuras labiopalatinas de uma instituição especializada de Londrina. *Acta Sci Health Sci.* 2005; 27(1):31-5.

Beaty TH, Hetmanski JB, Zeiger JS, Fan YT, Liang KY, VanderKolk CA, et al. Testing candidate genes for non-syndromic oral clefts using a case-parent trio design. *Genet Epidemiol.* 2002; 22:1-11.

Bender PL. Genetics of cleft lip and palate. *J Pediatr Nurs.* 2000; 15(4):242-9.

Beriaghi S, Myers SL, Jensen AS, Kaimal S, Chan CM, Schaefer GB. Cleft lip and palate: association with other congenital malformation. *J Clin Pediatr Dent.* 2009.

Bianchi DW, Crombleholme TM, D'Alton ME. Cleft lip and palate. In: Medina M, editor. *Fetology: diagnosis and management of the fetal patient.* New York: McGraw Hill. 2000; 200-7.

Blanco-Davila F. Incidence of cleft lip and palate in the northeast of Mexico: a 10-year study. *J Craniofac Surg.* 2003; 14(4):533-7.

Bonaiti-Pellié C, Smith C. Risk tables for genetic counselling in some common congenital malformations. *J Med Genetic.* 1974; 11(4):374-7.

Borges-Osório MR, Robinson WM. Genética Humana. In: _____ Herança Multifatorial. *Malformações Congênitas.* 1993. p.146.

Braybrook C, Doudney K, Marcano ACB, Arnason A, Bjornsson A, Patton MA, et al. The T-box transcription factor gene TBX22 is mutated in X-linked cleft palate and ankyloglossia. *Nature Genet.* 2001; 29:179-83.

Brito LA, Cruz LA, Bueno DF, Bertola D, Agüena M, Passos-Bueno MR. Fatores genéticos têm maior contribuição na etiologia das fissuras lábio-palatinas no interior do Ceará (Região Metropolitana do Cariri), Brasil. *Rev Bras Cir Craniomaxilofac.* 2009; 12(4):151-4.

Brito LA, Cruz LA, Rocha KM, Barbara LK, Silva CBF, Bueno DF, et al. Genetic contribution for non-syndromic cleft lip with or without cleft palate (NS CL/P) in different regions of Brazil and implications for association studies. *J Med Genetic.* 2011; 1555A(7):1581-7.

Burdi AR, Silvey RG. Sexual differences in closure of the human palatal shelves. *Cleft Palate J.* 1969; 6:1-7.

Calzolari E, Milan M, Cavazzuti GB, Cocchi G, Gandini E, Magnani C, et al. Epidemiological and genetic study of 200 cases of oral cleft in the Emilia Romagna region of northern Italy. *Teratology.* 1988; 38(6):559-64.

Capelozza Filho, L, Alvares ALG, Rossato C, Vale DMV, Janson GRP, Beltrami LER. Conceitos vigentes na etiologia das fissuras lábiopalatinas. *Rev Bras Cir.* 1988; 78(4):233-40 e 33(3):207-10.

Carinci F, Scapoli L, Palmieri A, Zollino I, Pezzetti F. Human genetic factors in nonsyndromic cleft lip and palate: an update. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007; 71(10):1509-19.

Carter CO, Evans K, Coffey R, Fraser Roberts JA, Buck A, Fraser Roberts MA. Three generation family study of cleft lip with or without cleft palate. *J Med Genet.* 1982; 19:246-61.

Cervenka J. African mask with cleft lip and palate. *Cleft Palate J.* 1984; 21(1):38-40.

Chiquet BT, Lidral AC, Stal S, Mulliken JB, Moreno LM, Arcos-Burgos M, et al. CRISPLD2: a novel NSCLP candidate gene. *Hum Mol Genet.* 2007; 16(18):2241-8

Christensen K, Mitchel LE. Familial recurrence-pattern analysis of nonsyndromic isolated cleft palate-a Danish Registry study. *Am J Hum Genetic.* 1996; 58:182-90.

Christensen K, Schmidt MM, Vaeth M, Olsen J. Absence of an environmental effect on the recurrence of facial-cleft defects. *New Eng Med*. 1999; 333:161-4.

Chuangsuwanich A, Aojanepong C, Muangsombut S, Tongpiew P. Epidemiology of cleft lip and palate in Thailand. *Ann Plast Surg*. 1998; 41(1):7-10.

Cobourne MT. Construction for the modern head: current concepts in craniofacial development. *J Orthod*. 2000; 27(4):307-14.

Collares MVM, Westphalen ACA, Costa TCD, Goldim JR. Fissuras lábio-palatinas: incidência e prevalência da patologia no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Um estudo de 10 anos. *Rev AMRIGS*. 1995; 39(3):183-8.

Cooper ME, Stone RA, Liu Y, Hu DN, Melnick M, Marazita ML. Descriptive epidemiology of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in Shanghai, China, from 1980 to 1989. *Cleft Palate Craniofac J*. 2000; 37(3):274-80.

Croen LA, Shaw GM, Wasserman CR, Tolarová MM. Racial and ethnic variations in the prevalence of orofacial clefts in California, 1983-1992. *Am J Med Genet*. 1998; 79(1):42-7.

Curtis E, Fraser FC, Warburton D. Congenital cleft lip and palate: risk figures for counseling. *Amer J Dis Child*. 1961; 102:853-67.

Dansky LV, Andermann E, Rosenblatt D, Sherwin AL, Andermann F. Anticonvulsants, folate levels, and pregnancy outcome: a prospective study. *Ann Neurol*. 1987; 21(2):176-82.

David DJ, Moore MH, Cooter RD. Tessier clefts revisited with a third dimension. *Cleft Palate J*. 1989; 26:163-84.

Davis JS, Ritchie HP. Classification of congenital clefts of the lip and palate. *Jama*. 1922; 170:1323-27.

Ding H, Wu X, Bostrom H, Kim L, Wong N, Tsoi B, et al. A specific requirement for PDGF-C in palate formation and PDGFR- α signaling. *Nat Genet* 2004; 36: 1111-16.

Emery AEH. Methodology in medical genetics. In:_____. Multifactorial inheritance. Edinburgh:Churchill Livingstone; 1986. p.65.

- Firth HV, Hurst JA. Oxford desk reference clinical genetics. New York: Oxford University Press, 2005.
- FitzPatrick D, Farral M. An estimation of the number of susceptibility loci fo isolated cleft palate. *J Craniofac Genetic Dev Biol.* 1993; 13:230-5.
- Fogh-Andersen P. Epidemiology and etiology of clefts. *Birth Defects.* 1971; 7:50-3.
- Fogh-Andersen P. Inheritance of harelip and cleft palate. Copenhagen: Busck, 1942.
- Fraser FC. Genetic counseling. *Am J Hum Genet.* 1974; 26:636-61.
- Fraser FC. Genetics of cleft lip and cleft palate. *Am J Hum Genet.* 1970; 22(3):336-52.
- Fraser FC. Thoughts on the etiology of clefts of the palate and lip. *Acta Genet Stat Med.* 1955; 5(4):358-69.
- Freire-Maia N. Some aspects of the problem of consanguineous marriages in Brazilian population; 1957.
- Freitas e Silva SD, Mauro LDL, Oliveira LB, Ardenghi TM, Bönecker, M. Estudo descritivo de fissuras lábio-palatinas relacionadas a fatores individuais, sistêmicos e sociais. *Rev RGO Porto Alegre [online].* 2008; 56(4):387-91.
- Furlaneto EC, Pretto SM. Estudo epidemiológico dos pacientes atendidos no Serviço de Defeitos de Face da PUCRS. *Rev. Odonto Ciência.* 2000; 15(29):39-56.
- Garcia-Godoy F. Cleft lip and cleft palate in Santo Domingo. *Oral Epidemiol.* 1980; 8(2):89.
- González BS, López ML, Rico MA, Garduño F. Oral clefts: a retrospective study of prevalence and predisposal in the State of Mexico. *J Oral Sci.* 2008; 50(2):123-9.
- Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Hennekam RCM, editors. *Syndromes of the head and neck*, 4th ed. New York: Oxford University Press; 2001.
- Grosen D, Chevrier C, Skyttthe A, Bille C, Molsted K, Sivertsen A, et al. A cohort study of recurrence patterns among more than 54.000 relatives of oral cleft cases in Denmark: support for the multifactorial threshold model of inheritance. *J Med Genet.* 2010; 47(3):162-8.

Habib Z. Genetic counseling and genetics or cleft lip and cleft palate. *Obstet Gynecol Surv.* 1978; 33(7):441-7.

Harper PS. *Practical genetic counselling*. 5th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1998.

Hassler JA, Moran DJ. Effects of ethanol on the cytoskeleton of migration and differentiating neural crest cell: Possible role in teratogenesis. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1986; 6(2):129-36.

Houdayer CL, Bahuau M. Orofacial cleft defects: inference from nature and nurture. *Ann Génét.* 1998; 41(2):89-117.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [homepage na Internet] [acesso em 28 nov 2011]. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1766.

Iregbulem LM. The incidence of cleft lip and palate in Nigeria. *Cleft Palate J.* 1982; 19(3):201-15.

Itikala PR, Watkins ML, Mulinare J. Maternal multivitamin use and orofacial clefts in offspring. *Teratology.* 2001; 63:79-86.

Jensen BL, Kreiborg S, Dahl E, Fogh-Andersen P. Cleft lip and palate in Denmark, 1976-1981: epidemiology, variability, and early somatic development. *Cleft Palate.* 1988; 25(3):258-69.

Jones MC. Etiology of facial clefts: prospective evaluation of 428 patients. *Cleft Palate J.* 1988; 25(1):16-20.

Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, White RL. *Genética médica*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.

Jugessur A, Murray JC. Orofacial clefting: recent insights into a complex trait. *Curr Opin Genetic Dev.* 2005; 15:270-78.

Kawamoto HK Jr. The kaleidoscopic world of rare craniofacial clefts: order out of chaos (Tessier classification). *Clin Plast Surg.* 1976; 3:529-72.

- Khoury MJ, Gomez-Farias M, Mulinare J. Does maternal cigarette smoking during pregnancy cause cleft lip and palate in offspring? Division of Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control, Atlanta, Ga 30333; 1989.
- Kim S, kim WJ, Oh C, Kim JC. Cleft lip and palate incidence among the live births in the Republic of Korea. *J Korean Med Sci*. 2002; 17(1):59-62.
- Klotz CM, Wang X, Desensi RS, Grubs RE, Costello BJ, Marazita ML. Revisiting the recurrence risk of nonsyndromic cleft lip without cleft palate. *Am J Med Genet A*. 2010; 152A(11):2697-702.
- Kobayasi Y. A genetic study on barelip and cleft palate. *Jap J Hum Genetic*. 1958; 3:73-107.
- Kondo S, Schutte BC, Richardson RJ, Bjork BC, Knight AS, Watanabe Y, et al. Mutation in IRF6 cause Van der Woude and popliteal pterygium syndromes. *Nat Genet*. 2002; 32(2):285-9.
- Kot M, Kruk-Jeromini J. Analysis of family incidence of cleft lip and/or palate. *Med Sci Monit*. 2007; 13(5):231-4.
- Lary JM, Paulozzi LJ. Sex differences in the prevalence of human birth defects: a population-based study. *Teratology*. 2001; 64(5):234-51.
- Leppig KA, Werley MM, CI Cann, CA Cook, LB Holmes. Predictive value of minor anomalies I. Association with major malformations. *J Pediatr*. 1998; 11(4):531-7.
- Lettieri J. Lip and oral cavity IN R.E. Stevenson JG. Hall RM. Goodman (Eds.) *Human malformation and related anomalies*. New York, Oxford University Press. 1963; 367-74.
- Liascovich R, Ritter M, Castilha EE. Consanguinity in South America: demographic aspects. *Hum Here*. 2001; 51:27-34.
- Lidral AC, Moreno LM. Progress toward discerning the genetics of cleft lip. *Curr Opin Pediatric*. 2005; 17:731-39.893-01.
- Lidral AC, Murray JC. Genetic approaches to identify disease genes for birth defects with cleft lip/palate as a model. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004; 70:

Lin YC, Lo LJ, Noordhoff MS, Chen YR. Cleft of the lip and palate in twins. *Changcheng Yi Xue Za Zhi*. 1999; 22(1):61-7.

Little J, Cardy A, Munder RG. Tobacco smoking and oral cleft: a meta-analysis. *Bull Word Health Organ*. 2004; 82(3):213-8.

Loffredo LCM, Souza JMP, Freitas JAS, Mossey PA. Oral clefts and vitamin supplementation. *Cleft Palate Craniofac J*. 2001; 38(1):76-83.

Lofiego JL. *Fissura Lábio-Palatina*. Rio de Janeiro: Revinter, 1992.

Marazita ML, Murray JC, Lidral AC, Arcos-Burgos M, Cooper ME, Goldstein T et al. Meta-analysis of 13 genome scans reveals multiple cleft lip/palate genes with novel loci on 9q21 and 2q32-35. *Am J Hum Genetic*. 2004; 75:161-73.

Marçano AC, Doudney K, Braybrook C, Squires R, Patton MA, Lees MM, et al. TBX22 mutations are a frequent cause of cleft palate. 2004; 41(1):68-74.

Marden PM, Smith DW, McDonald MJ. Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. *J Pediatr*. 1964; 64(3):357-71.

Marques D. Estudo genético-clínico de pacientes com fissuras labiopalatais do Núcleo de pesquisa e reabilitação de lesões lábio-palatais, de Joinville/SC. [dissertação]. Curitiba: Faculdade de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná; 2000.

Martelli DR, Bonan PR, Soares MC, Paraiba LR, Martelli-Junior H. Analysis of familial incidence of non-syndrome cleft lip and palate in Brazilian population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. In press 2010.

Martelli-Junior H, Bonan PR, Santos RC, Barbosa DR, Swerts MS, Coletta RD. An epidemiology study of lip and palate clefts from a Brazilian reference hospital. *Quintessence Int*. 2008; 39(9):749-52.

Martelli-Junior H, Porto LV, Martelli DRB, Bonan PRF, Freitas AB, Coletta RD. Prevalência de fissuras orais não sindrômicas em um hospital de referência no estado de Minas Gerais, Brasil, entre 2000 e 2005. *Braz Oral Res*. 2007; 21(4):314-7.

Mc Kusick V. Genetic counseling. *Am J Hum Genet*. 1975; 27:240-2.

McLeod NM, Urioste ML, Saeed NR. Birth prevalence of cleft lip and palate in Cucre, Bolivia. *Cleft Palate Craniofac J*. 2004; 41(2):195-8.

Melnick M, Marazita ML, Hu DN. Genetic analysis of cleft lip with or without cleft palate in Chinese kindreds. *Am J Hum Genet*. 1986; 45:183-90.

Menegotto BG, Salzano FM. Epidemiology of oral clefts in a large South American sample. *Cleft Palate Craniofac J*. 1991; 28(4):373-7.

Meskin LH, Gorlin RJ, Isaacson RJ. Cleft uvula: a microform of cleft palate. *Acta Chir Plast*. 1966; 8(2):91-6.

Milerad J, Larson O, Hagberg C, Ideberg M. Associated malformations in infants with cleft lip and palate: a prospective, population-based study. *Pediatr*. 1997; 100(2):180-6.

Mitchell LE, Cristhensen K. Analysis of the recurrence patterns for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in the families of 3.073 Danish probands. *Am J Med Genetic*. 1996; 61(4):371-6.

Mitchell LE, Risch N. Mode of inheritance of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: a reanalysis. *Am J Hum Genet*. 1992; 51(2):323-32.

Modolin M, Cerqueira EM. Etiopatogenia. In: Altmann EBC. *Fissuras labiopalatinas*. 3.ed. Carapicuíba: Pró-Fono departamento editorial. 1994; 25-30.

Modolin M, Kamakura L, Cerqueira EM. Classificação, etiologia, patogenia e incidência das fissuras lábio-palatinas. In: Carreirão S, Lessa S, Zanini AS, editores. *Tratamento das Fissuras Labiopalatinas*. Rio de Janeiro: Revinter. 1996; 13-8.

Moore GE, Stainer P. Genetics of cleft lip and palate: syndromic genes contribute to the incidence of non-syndromic clefts. *Hum Molec Genet*. 2004; 13(1):73-81.

Moore KL, Persaud TVN (editors). *Embriologia Clínica*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A; 2000.

Moore KL, Persaud TVN. (editors) *Embriologia Clínica*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 1994, 5 ed. p.411-26.

Murray JC, Daack-Hirsch S, Buetow KH, Munger R, Espina L, Paglinawan N, Villanueva E, et al. Clinical and epidemiologic studies of cleft lip and palate in the Philippines. *Cleft Palate Craniofac J*. 1997; 34(1):7-10.

Murray JC. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. *Clin Genet*. 2002; 61(4):248-56.

Murthy J, Bhaskar L. Current concepts in genetics of nonsyndromic clefts. *Indian J Plast Surg*. 2009; 42:68-81.

Nagem Filho H, Martins DR. Teamwork in the rehabilitation of patients with lesions of lip and palate. *Estomatol Cult*. 1968; 2(1):127-32.

Natsume N, Kawai T, Ogi N, Yoshida W. Maternal risk factors in cleft lip and palate: case control study. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2000; 38(1):23-5.

Nussbaum, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson: Genética médica. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.

Orticochea M. The harelip king: a pre-Colombian ceramic statue over 2000 years old. *Br J Plast Surg, Edinburgh*. 1983; 36:392-94.

Palomino H, Guzmán E, Blanco R. Familial recurrence of non syndromic cleft lip with or without cleft palate in Chilean populations. *Rev Med Chil*. 2000; 128(3):288-93.

Pena SD, Bastos-Rodrigues L, Pimenta JR, Bydlowski SP. DNA tests probe the genomic ancestry of Brazilians. *Braz J Med Biol Res*. 2009; 42:870-6.

Petean EBL, Pina Neto JM. Investigações em aconselhamento genético: impacto da primeira notícia – a reação dos pais à deficiência. *Medicina, Ribeirão Preto*. 1998; 31:288-95.

Poener F. Levantamento epidemiológico das fissuras lábio-palatais FL(P) e estudo de associação entre antígenos HLA e FL(P) sem recorrência. [dissertação]. Curitiba: Faculdade de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná; 2000.

Pruzansky S. Description, classification and analysis of unoperated clefts of the the lip and palate. *Am J Orthod*. 1953; 39:590.

Rajabian MH, Sherkat M. An epidemiologic study of oral cleft in Iran. *Cleft Palate Craniofac J*. 2000; 37(2):191-6.

Rezende JM. Linguagem Médica. Brasil: Goiânia, 2004. 472p.

Riley BM, Mansilla MA, Ma J, Daack-Hirsch S, Maher BS, Raffensperger LM, et al. Impaired FGF signaling contributes to cleft lip and palate. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(11):4512-7.

Riley BM, Murray JC. Sequence evaluation of FGF and FGFR gene conserved non-coding elements in non-syndromic cleft lip and palate cases. *Am J Med Genet A*. 2007; 143A(24):3228-34.

Robert E, Källén B, Harris J. The epidemiology of orofacial clefts. Some general epidemiological characteristics. *J Craniofac Genet Dev Biol*. 1996; 16(4):234-41.

Rocha R, Telles CS. O problema das fissuras lábio-palatais (diagnóstico e aspectos clínicos). *Rev. SBO, Rio de Janeiro*. 1990; 1(6):178-92.

Rogers, BO. History of cleft lip and palate treatment. In: Grabb WC, et al, ed. *Cleft lip and palate*. Boston, Little and Brown. 1971; 142-69.

Rolnick Br, Pruzansky S. Genetic service at a center for craniofacial anomalies. *Cleft Palate J*. 1981; 18(4):304-13.

Romitti PA, Lidral AC, Munger RG, Daack-Hirsch S, Burns TL, Murray JC. Candidate genes for nonsyndromic cleft lip and palate and maternal cigarette smoking and alcohol consumption: evaluation of genotype-environment interactions from a population-based case-control study of orofacial clefts. *Department of Pediatrics, University of Iowa, Iowa City 52242, USA*. 1999; 59(1):39-50.

Sadler TW. *Embriologia Médica*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A; 2001; 223-33.

Sasaki S, Kondo T, Sata F, Saijo Y, Katoh S, Nakajima S, et al. Maternal smoking during pregnancy and genetic polymorphisms in the Ah receptor, CYP1A1 and GSTM1 affect infant birth size in Japanese subjects *Department of Public Health, Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Kita 15, Nishi 7, Kita-ku, Sapporo 060-8638, Japan*. 2006.

Schubert J, Krost B. Prevention of cleft lip and palate. Reducing risk of recurrence-a 25-year clinical experience. *Mund Kiefer Gesichtschir*. 2006; 10(5):301-5.

Schubert J, Schmidt R, Syska E. B-group vitamins and cleft palate. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2002; 31:410-13.

Schutte BC, Murray JC. The many faces and factors of orofacial clefts. *Human Molecular Genetic*. 1999; 8(10):1853-59.

Shapira Y, Lubit E, Kuftinec MM, Borell G. The distribution of clefts of the primary and secondary palates by sex, type and location. *Angle Orthod*. 1999; 69(60):523-28.

Shaw GM, Wasserman CR, Lammer EJ, O'Malley CD, Murray JC, Basart AM, et al. Orofacial clefts, parental cigarette smoking, and transforming growth factor-alpha gene variants. *March of Dimes Birth Defects Foundation*, Emeryville, CA, USA 1996.

Shin KS, Lee YH, Lew JD. Cleft lip and cleft palate in Korea. 2422 cases in 20 years. *Yonsei Med J*. 1985; 26(2):184-90.

Silva-Filho OG, Ferrari-Júnior FM, Rocha DL, Souza-Freitas JA. Classificação das fissuras lábio-palatais: breve histórico, considerações clínicas e sugestão de modificação. *Rev Bras Cir*. 1992; 82(2):59-65.

Silva-Filho OG, Souza-Freitas JA. Caracterização morfológica e origem embriológica. In: Trindade IEK, Silva Filho OG (coord.). *Fissuras labiopalatinas: uma abordagem interdisciplinar*. São Paulo: Santos. 2007; 17-49.

Sivertsen A, Wilcox AJ, Skjaerven R, Vindenes HA, Abyholm F, Harville E, et al. Familial risk of oral clefts by morphological type and severity: Population based cohort study of first degree relatives. *BMJ*. 2008; 336:432-34.

Slavkin HC. Incidence of cleft lips, palates rising. *J Am Dent Assoc*. 1992; 123(11):61-5.

Sohn SW, Song JS, Kee C. Influence of the extent of myopia on the progression of normal-tension glaucoma. *Elsevier*. 2010; 149(5): 831-38.

Sperber GH, Sperber SM, Guttmann GD. *Craniofacial embryogenetics and development*. 2ed. PHPH-USA: Shelton. 2010; 37-3.

Sperber GH. Palatogenesis: closure of the secondary palate. In: Wyszynski DF. *Cleft lip and palate: from origin to treatment*. Oxford: University Press. 2002; 14-24.

Spina V, Psillakis JM, Lapa FS. Classificação das fissuras lábio-palatinas: sugestão de modificação. *Rev Hosp Clin Fac Med*. 1972; 27:5-6.

Sprintzen RJ, Siegel-Sadewitz VL, Amato J, Goldberg RB. Anomalies associated with cleft lip, cleft palate, or both. *Am J Genet.* 1985; 20(4):585-95.

Stanier P, Moore GE. Genetic of cleft lip and palate: syndrome genes contribute to the incidence of non-syndrome clefts. *Hum Genet Mol.* 2004; Apr 1;13 Spec No 1:R73-81.

Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Associated malformations in case with oral clefts. *Cleft Palate Craniofac J.* 2000; 37(1):41-7.

Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Epidemiological and genetic study in 207 cases of oral clefts in Alsace, north-eastern France. *J Med Genet.* 1991; 28(5):325-9.

Sulik KK. Genesis of Alcohol-Induced Craniofacial Dysmorphism. *Ebm.* 2005; 230:366-75.

Ten Cate AR. Embryology of the head, face, and oral cavity. In: Ten Cate AR. *Oral histology: development, structure and function.* 5ed. St. Louis: Mosby. 1998; 24-48.

Tenconi R, Clementi M, Turolla L. Theoretical recurrence risks for cleft lip derived from a population of consecutive newborns. *J Med Genet.* 1988; 25:243-6.

Thompson MW, McInnes RR, Willard HF. *Thompson & Thompson Genética médica.* 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1993.

Tolarová M, Cervenka J. Classification and birth prevalence of orofacial clefts. *Am J Med Genet.* 1998; 75:126-37.

Tolarová M. Cleft lip and palate. [homepage na Internet]. The University of the Pacific School of Dentistry; 2009 [acesso em 15 de mar 2010]. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/995535-overview>.

Tolarová M. Empirical recurrence risk figures for genetic counseling of clefts. Annotation of results in research. *Acta Chir Plast.* 1972; 14(4):234-5.

Trainor PA, Krumlauf R. Hox genes, neural crest cells and branchial arch patterning. *Curr Opin Cell Biol.* 2001; 13(6):698-705.

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. [homepage na Internet] *Disciplina de Genética; Herança Complexa* 2009. [acesso em 16 dez 2011]. Disponível em: <http://genetica.ufcspa.edu.br/HerancaComplexa.htm>.

Vanderas AP. Incidence of cleft lip, cleft palate, and cleft lip and palate among races: a review. *Cleft Palate J.* 1987; 24(3):216-25.

Vieira AR, Orioli IM. Birth order and oral clefts: a meta-analysis. *Teratology.* 2002; 66(5):209-16.

Wilkie AO, Morriss-Kay GM. Genetics of craniofacial development and malformation. *Nat Rev Genet.* 2001; 53(6):16-31.

Woolf CM. Congenital cleft lip. A genetic study of 496 propositi. *J Med Genet.* 1971; 8(1):65-8.

Wyszynski DF, Beaty TH, Maestri NE. Genetics of nonsyndromic oral clefts revisited. *Cleft Palate Craniofac J.* 1996; 33(5):406-17.

Wyszynski DF. Cleft lip and palate. New York: Oxford University Press. 2002; 5-13.

ANEXOS

ANEXO 1 - Gráfico de herdabilidade construído por Smith e reproduzido por Emery (1986)

Fonte: Emery AEH. Methodology in medical genetics. In: _____. Multifactorial inheritance. Edinburgh:Churchill Livingstone; 1986. p.65.

ANEXO 2 - Protocolo Específico da Pesquisa

Protocolo de Pesquisa

Riscos de recorrência em famílias com fissura labiopalatina não-sindrômica

Data: __/__/__

Dados Gerais

Nome: _____ RG (Hrac): _____

D.N.: __/__/__ Idade atual: _____ Sexo: _____ Raça: _____

Pai: _____ Idade na concepção: _____

Mãe: _____ Idade na concepção: _____

1- Tipo de fissura:

Grupo 1:

() FL

() FLP

Descrição da Fissura:

Grupo 2:

() FP

2- Anomalias menores associadas:

() Não

() Sim – especificar:

3- Número de Filhos: ()

Algum Fissurado: () Sim () Não

4- Casos de fissura na família (especificar tipo de fissura):

() Não

() Pai Grupo () Tipo ()

() Mãe Grupo () Tipo ()

() Irmãos Quantos Fissurados () Sexo () Ordem de Nascimento () Grupo () Tipo ()

Sexo () Ordem de Nascimento () Grupo () Tipo ()

Sexo () Ordem de Nascimento () Grupo () Tipo ()

Sexo () Ordem de Nascimento () Grupo () Tipo ()

() Filhos Quantos Fissurados () Sexo () Ordem de Nascimento () Grupo () Tipo ()

Sexo () Ordem de Nascimento () Grupo () Tipo ()

Sexo () Ordem de Nascimento () Grupo () Tipo ()

Sexo () Ordem de Nascimento () Grupo () Tipo ()

Observação:

5- Consangüinidade:

() Não

() Sim F=.....

6- Gemelaridade:

() Não

() Sim – especificar:

Heredograma

ANEXO 3 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr. (a) _____, portador da cédula de identidade _____, após leitura minuciosa deste documento, devidamente explicado pelos profissionais em seus mínimos detalhes, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu **CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO** concordando em participar da pesquisa: “**Riscos de recorrência em famílias com fissura labiopalatina não-sindrômica**”, realizada por Daniela Vera Cruz dos Santos, CRBM 15365, sob orientação da Dra. Nancy Mizue Kokitsu Nakata, CRB 04849-01, que tem como objetivos investigar a família de indivíduos com fissura de lábio e/ou palato, sem outras anomalias associadas, cadastrados nessa Instituição; selecionar os indivíduos que já tiveram filho(s), seja(m) ele(s) com fissura labiopalatina ou não; investigar presença de parentes com fissura labiopalatina; investigar se os pais são aparentados; e calcular, estatisticamente, os riscos de novas ocorrências de fissura labiopalatina na família. Os indivíduos que forem selecionados, de acordo com os critérios de inclusão para o presente estudo, serão entrevistados pela pesquisadora, com duração aproximada de 15 minutos. Será preenchido um questionário com dados sobre os indivíduos selecionados, os seus pais e a história da família (ocorrência de fissura labiopalatina em parentes). O resultado desse estudo terá grande contribuição no que diz respeito às informações relacionadas às porcentagens de riscos de se repetir a fissura labiopalatina na família, podendo ser divulgado, para fins científicos, em revistas e em eventos especializados na área.

Caso o sujeito da pesquisa queira apresentar reclamações em relação a sua participação na pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, o HRAC-USP, pelo endereço Rua Silvio Marchione, 3-20 no Serviço de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Extensão ou pelo telefone (14) 3235.8421.

Fica claro que os sujeitos que se recusarem em participar da pesquisa serão assegurados que não irá afetar nem desfavorecer o tratamento ou assistência dispensada a eles durante o tratamento no HRAC-USP-Bauru. Ou, ainda, aqueles que, a qualquer momento, retirar seu **CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO** e deixar de participar dessa pesquisa, fica ciente de que todas as informações prestadas tornaram-se confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional (Art. 3, inciso IV do Código de Ética da Profissão de Biomédico, elaborado pelo Conselho Federal de Biomedicina).

Nome do Pesquisador Responsável: Daniela Vera Cruz dos Santos

Endereço: Rua Silvio Marchione, nº 3-20

Cidade: Bauru Estado: SP CEP:17012-900

Telefone: (14) 3235.8022

E-mail: santos.dvc@usp.br

Por estarem de acordo, assinam o presente termo.

Assinatura do Sujeito da Pesquisa

Assinatura do Pesquisador Responsável

Bauru, ____ / ____ / ____.

ANEXO 4 - Ofício de aprovação do projeto emitido pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HRAC-USP

Ofício nº 282/2009-SVAPEPE-CEP

Bauru, 07 de dezembro de 2009.

Prezado(a) Senhor(a)

O projeto de pesquisa encaminhado a este Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, denominado "**Riscos de recorrência em famílias com fissura labiopalatina não-sindrômica**", de autoria de **DANIELA VERA CRUZ DOS SANTOS** desenvolvido sob sua orientação, foi enviado ao relator para avaliação.

Na reunião de **24 de novembro de 2009**, o parecer do relator **aprovando o projeto**, foi aceito pelo Comitê, considerando que não existem infrações éticas pendentes para início da pesquisa. Solicitamos a V.Sa. a gentileza de comunicar o parecer ao(à) pesquisador(a) e anexar o presente ofício ao projeto pois o mesmo será necessário para futura publicação do trabalho.

O(A) pesquisador(a) fica responsável pela entrega na SVAPEPE – Apoio ao Projeto de Pesquisa dos relatórios semestrais, bem como, comunicar ao CEP todas as alterações que possam ocorrer no projeto.

Informamos que após o recebimento do trabalho concluído, este Comitê enviará o parecer final para publicação.

Atenciosamente,

PROFA. DRA. IZABEL MARIA MARCHI DE CARVALHO
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HRAC-USP

Ilma Sra

DRA. NANCY MIZUE KOKITSU NAKATA

Genética – HRAC/USP