

# ESTUDO FAMILIAR DE PACIENTES COM ANOMALIAS ASSOCIADAS ÀS FISSURAS LABIOPALATINAS NO SERVIÇO DE DEFEITOS DE FACE DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL

*Family study in orofacial clefts associated anomalies patients in the Serviço de Defeitos de Face of Pontifícia Universidade Católica of Rio Grande do Sul*

Recebido em 02/08/2005  
Aprovado em 25/10/2005

*Francisco Aurélio Lucchesi Sandrini \**  
*Wanyce Miriam Robinson \*\**  
*Giorgio Paskulin \*\*\**  
*Magda Cirne Lima \*\*\*\**

## RESUMO

No presente estudo, foi examinada uma amostra de 20 pacientes, portadores de anomalias associadas às fissuras labiopalatinas do Serviço de Defeitos de Face da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (SDF/PUCRS). Sessenta por cento (60%) dos pacientes pertenciam ao gênero masculino. Oitenta e cinco por cento (85%) eram caucasóides e 15% negróides. Quarenta por cento (40%) da amostra era composta por portadores de fissuras labiopalatinas associadas a anomalias maiores (associações, seqüências, síndromes e cromossomopatias) e 60% a anomalias menores. O número total de pacientes com anomalias associadas às fissuras com envolvimento de lábio e palato foi significativamente maior ( $p=0,035$ ) do que aqueles com anomalias associadas às fissuras labiais e às fissuras palatinas. O número de anomalias de extremidades e esqueleto ósseo foi estatisticamente significativo, em relação ao número total de anomalias menores ( $p=0,037$ ).

**Descritores:** Fenda labial/genética. Fissura palatina/genética.

## ABSTRACT

In the present study, a sample of 20 patients from Serviço de Defeitos de Face da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (SDF/PUCRS), was examined. They all presented orofacial clefts. Sixty per cent (60%) of the patients were male. Eighty five per cent (85%) were white and 15% black. Forty per cent (40%) the sample was composed of subjects with orofacial clefts associated with severe abnormalities (associations, sequences, syndromes and chromosomal aberrations), and sixty percent 60%, with minor abnormalities. The total number of patients with associated abnormalities to cleft lip and palate was significantly higher ( $p=0,035$ ) than that with associated abnormalities to cleft lips and cleft palate. The abnormalities of extremities and bone skeleton was statistically significant with regard to the total number of minor abnormalities ( $p = 0,037$ ).

**Descriptors:** Cleft lip/genetics. Cleft palate/genetics.

## INTRODUÇÃO

As fissuras labiopalatinas (FLP) têm acompanhado a existência da humanidade. As primeiras evidências de

fissura labial (FL) foram observadas em uma escultura indígena que data do século I da Era Cristã. O primeiro tratamento cirúrgico devidamente documentado

\* Mestre em CTBMF - FO/PUCRS, Doutorando em CTBMF - FOP/UPE

\*\* Doutora em genética - UFRGS, professora de genética do programa de Pós-Graduação em CTBMF da FO/PUCRS.

\*\*\* PhD em genética - UFRGS, Responsável técnico pelo GENEX (Instituto de Exames Genéticos).

\*\*\*\* PhD em biologia molecular - Sheffield University - Inglaterra

ocorreu no ano 390 D.C., na China, sendo realizado por um físico que ficou conhecido como "doutor dos lábios", trezentos anos após (MILLARD JR., 1976).

As fissuras labiopalatais são anomalias que causam transtornos psicológicos e funcionais importantes aos seus portadores além de ser uma das anomalias congênitas mais comuns em todo o mundo. Crianças portadoras de fissuras labiopalatais e suas famílias experimentam um significativo estresse crônico de ordem física, emocional e social (TOBIASEN, 1990).

Embriologicamente devem ser distinguidas as FL(A) das FP, uma vez que o desenvolvimento e o mecanismo fisiopatológico de ambas é distinto. Assim, o palato primário desenvolve-se pela quarta semana e meia, a partir de cinco processos que limitam o estomódio: um nasofrontal, dois maxilares e dois mandibulares. Entre a quinta e a sétima semana, os processos maxilares desenvolvem-se em direção central, empurrando o processo nasal interno para a linha mediana; assim o lábio superior é formado pela união dos processos maxilares e nasais internos. Quando as proeminências nasais internas se fundem, formam o segmento intermaxilar, constituído por três partes, dando origem aos componentes: labial (o filtro), maxilar ou gengival (área dos quatro incisivos) e palatino (palato primário) (DUARTE; LEAL, 1999).

Croen et al. (1998) investigaram variações na prevalência de fissuras bucais de acordo com a raça, etnia dos pais e local de nascimento das mães. Os autores analisaram mais de dois milhões de nascimentos e abortos espontâneos registrados no programa de monitoramento de defeitos de nascimento da Califórnia. Encontraram um total de 2329 casos de fissura labial com ou sem palato envolvido e 1475 casos de fissura palatina. A maior prevalência de fissura labial com ou sem fissura palatina foi de 1,99/1000 em índios norte-americanos, brancos e japoneses apresentaram a mesma prevalência (1,05/1000). Os afro-americanos foram os menos afetados com 0,62/1000; o índice total na amostra foi de 1,05/1000. Para as FP, a prevalência continuou mais alta nos índios

norte-americanos (1,11/1000); a prevalência dos brancos e japoneses foi bem próxima, com 0,72/1000 e 0,77/1000, respectivamente. Os menos afetados nesse grupo foram os coreanos com 0,26/1000. O índice total da amostra foi de 0,66/1000.

Indivíduos com história familiar de doença grave, certamente necessitam de informações e orientações sobre o problema e a programação da sua vida reprodutiva. O conjunto de procedimentos destinados a informar e orientar indivíduos com problemas relacionados à ocorrência ou recorrência de uma doença genética é chamado de aconselhamento genético. Para fornecer um aconselhamento genético preciso, é fundamental estabelecer o diagnóstico correto da doença, que constitui risco para a família de um indivíduo afetado por uma doença genética. Diagnósticos imprecisos podem levar a aconselhamentos imprecisos, o que poderá ser desastroso. (BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2001).

Para Charrow (1990), o exame de um portador de fissura labiopalatina deve ser realizado com especial atenção na detecção de anomalias associadas, incluindo-se as menores. A presença de anomalias adicionais poderia ser um indicio da presença de uma síndrome da qual a fissura é, apenas, uma das manifestações clínicas.

Na investigação dos fatores etiológicos causadores das FLP, vários autores encontraram associação positiva entre fatores de crescimento (FC) e genes codificadores de FC como também a sua influência no fechamento do palato (ARDINGER et al., 1989, LIDRAL et al., 1997, SUN et al., 1998, SHAW et al., 1999, GASPAR et al., 1999, SUZUKI et al., 2000, VAN DEN BOOGARD et al., 2000, SÖZEN et al., 2001, BEATY et al., 2002, MURRAY, 2002, PEANCHITLERTKAJORN et al., 2003).

Os fatores ambientais são alvos constantes de estudos. Para Wyszynski e Beaty (1996), os fatores de risco mais bem documentados para FLP são: exposição a drogas antiepilépticas, fumo materno e antagonistas do ácido fólico no primeiro trimestre da gravidez.

Christensen et al. (1999) afirmaram que exposições maternas a fatores ambientais comuns, como álcool, fumo, deficiência vitamínica e intoxicação vitamínica (vitamina A) são relatados, por alguns autores como fatores de risco para fissura labial e/ou palatina, porém com resultados não coincidentes.

Shprintzen et al. (1985) afirmam que, até 1970, eram conhecidas em torno de 50 tipos de síndromes associados às fissuras labiopalatinas e que, em 1985, este número era da ordem de 250. Dados atuais da Associação das Fissuras Labial e Palatina da Irlanda (CLAPA, 2002) mostram que, atualmente, quase 400 tipos de síndromes e malformações maiores podem estar relacionadas às fissuras labiopalatinas.

Milerad et al. (1997) estudaram, na Suécia, 616 crianças com fissuras labiopalatinas. Cento e vinte e sete (21%) dessas crianças tinham malformações associadas que necessitavam acompanhamento e/ou tratamento médico. Desses, 15 (12%) tinham FL, 52 (41%) FP e 60 (47%) FLP. Essas anomalias incluíam o sistema esquelético, cardiovascular, urogenital, respiratório, olhos, ouvidos e sistema gastrointestinal, além de retardo mental, síndromes cromossômicas e não cromossômicas.

Shprintzen et al. (1985) analisaram 1000 pacientes com FLP em Nova Iorque (EUA). Do total da amostra, 63,4% deles apresentaram anomalias associadas às fissuras labiopalatinas, destes 15,7% estavam associados a anomalias menores.

### **Anomalias maiores associadas às fissuras labiopalatinas encontradas no estudo**

A associação VACTERL é descrita como uma combinação de dois ou mais desses distúrbios: defeitos vertebrais (V), atresia anal (A), anomalias cardiovasculares (C), anomalias traqueoesofágico (TE), displasia renal (R) e anomalias de extremidade (L, do inglês "limb") (BOTTO et al. 1997).

A seqüência de Pierre Robin é uma das anomalias mais freqüentemente associadas às FLP (SHPRINTZEN et al., 1985, HAGBERG; LARSON;

MILERAD, 1996, KALLEN, 1997, DUARTE; LEAL, 1999). Outra anomalia associada às FLP com bastante freqüência é a síndrome de Van der Woude (SHPRINTZEN et al., 1985, MILERAD et al., 1997).

A SPR é definida como uma micrognatia e/ou retrognatia mandibular, com glossoptose e fissura palatina (SHAFER; HINE; LEVY, 1987, NEVILLE et al., 1998, VAN DEN ELSEN et al., 2001). A SVW é caracterizada pela presença de fossetas labiais associadas a qualquer combinação de FLP (VAN DER WOUDE, 1954).

A seqüência da brida amniótica é caracterizada pela ruptura precoce das membranas amnióticas. Essa ruptura é capaz de promover alterações da morfogênese decorrentes da compressão do embrião jovem. O tipo e a gravidade das conseqüências da ruptura precoce do saco amniótico vão depender da época em que esta ocorreu (JONES, 1998). De acordo com Gorlin, Cohen e Levin (1990), essa ruptura pode ocasionar lesões nas extremidades, amputações, constrictões em anel, sindactilia distal, cordão umbilical curto, alterações craniofaciais, fissuras labiopalatinas, defeitos de tubo neural, escoliose, restrição de crescimento, dentre outros. Os defeitos em extremidades são os mais freqüentes.

Em uma seqüência disruptiva, um feto ou embrião com desenvolvimento normal é acometido por um processo destrutivo com conseqüências em cascata. Interrupções na função e no desenvolvimento vasculares são causas bem reconhecidas de disruptões e seqüências disruptivas (VAN ALLEN, 1981). Bavinck e Weaver (1986) sugeriram o termo: "seqüência de disruptão da artéria subclávia", para as condições resultantes da diminuição do suprimento sanguíneo embrionário deste vaso e seus ramos. A alteração desta artéria no período embrionário pode ocasionar vários distúrbios no tórax, região cervical e membros superiores.

Para Hanson e Murray (1990), as anomalias cromossômicas mais comumente associadas às fissuras labiopalatinas são: a trissomia do 13 (síndrome de Patau), a trissomia do 18 (síndrome de Edwards) e a síndrome do 4p- (Wolf-Hirschhorn).

Em 2001, Furlaneto investigou a prevalência de anomalias associadas às fissuras labial, palatina e labiopalatina em uma amostra de 100 pacientes. Vinte deles apresentavam anomalias associadas, oito com anomalias maiores (síndromes, associações, seqüências ou cromossomopatias), seis com anomalias menores (outras anomalias que não as maiores) e seis com diagnóstico indefinido, mas que não podiam ser classificados como portadores de fissura isolada.

O presente estudo foi realizado avaliando-se os 20 pacientes com anomalias associadas a fissuras labial, palatina e labiopalatina encontradas no estudo de Furlaneto (2001), com o objetivo de: esclarecer o diagnóstico indefinido; classificar o paciente quanto ao gênero, raça e tipo de fissura; estudar a história familiar dos pacientes quanto à ocorrência de antecedentes familiares de fissuras labiopalatinas e/ou outras anomalias associadas e a influência da exposição materna a fatores ambientais durante a gestação.

## METODOLOGIA

A população estudada foi intencionalmente constituída de 20 pacientes portadores de anomalias associadas às fissuras labiopalatinas acompanhados pelo Serviço de Defeitos de Face da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, identificados no estudo de Furlaneto, (2001). O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS (CEP-PUCRS nº 630/03) analisou e aprovou o protocolo de pesquisa.

O exame clínico dos pacientes foi realizado por um geneticista clínico no primeiro estudo em 2001. Exames radiográficos e laboratoriais foram também realizados. Os pacientes foram novamente avaliados sob o ponto de vista odontológico e entrevistados por meio de questionário elaborado para essa pesquisa. Foi realizado exame cariotípico dos seis pacientes com diagnóstico indefinido.

Com base nos estudos de Paz y Miño et al. (1998), os pacientes foram classificados em uma das duas categorias:

1. Fissuras associadas a anomalias maiores, (quando a fissura fazia parte de um quadro síndrômico, associação, seqüência ou cromossomopatia);
2. Fissuras associadas a anomalias menores, (quando a fissura era acompanhada de outras anomalias que não as maiores).

Foi utilizado o Teste Qui-Quadrado de igualdade de proporções para a comparação estatística dos grupos componentes da amostra e comparação deste estudo com dados da literatura.

## RESULTADOS

A partir dos dados obtidos, os resultados foram apresentados através de tabelas, gráficos e figuras para melhor compreensão.

Quanto ao gênero e à raça, 12 pacientes (60,0%) pertenciam ao gênero masculino, enquanto 08 (40,0%) ao gênero feminino. Quanto à raça, 17 (85,0%) eram caucasóides ou de descendência eurobrasileira, enquanto três (15,0%) eram negróides ou de descendência afrobrasileira.

Quanto ao diagnóstico final e ao gênero, 08 pacientes (40,0%) foram considerados como portadores de anomalias maiores por terem como diagnóstico uma síndrome, associação, seqüência ou cromossomopatia. Desse total, 05 pacientes (25,0%) eram do gênero masculino e 03 (15,0%) do gênero feminino. Doze pacientes (60,0%) possuíam uma anomalia menor associada às fissuras labiopalatinas; desses, 07 (35,0%) eram do gênero masculino, e 05 (25,0%), do gênero feminino.

A tabela 1 apresenta a distribuição de pacientes com fissuras labiopalatinas e anomalias maiores associadas. Dois pacientes apresentaram características compatíveis com a associação VACTERL; um paciente apresentou cromossomopatia, outro apresentou seqüência da brida amniótica e dois pacientes apresentaram a síndrome de Van der Woude. Dos outros dois pacientes, um apresentou seqüência da disruptura da artéria subclávia e outro, seqüência de Pierre Robin.

Tipo de Anomalia Maior	Número de Indivíduos
Associação VACTERL	2
Cromossomopatia	1
Seqüência da brida amniótica	1
Seqüência da disruptura da artéria subclávia	1
Seqüência de Pierre Robin	1
Síndrome de Van der Woude	2
<b>Total</b>	<b>8</b>

**Tabela 1 – Distribuição dos pacientes portadores de FLP e anomalias maiores, em relação ao tipo de anomalia e número de indivíduos SDF/PUCRS, Porto Alegre.**

O paciente N 01 com associação VACTERL possuía anomalias vertebrais (V), traqueoesofágicas (TE) e fissura labiopalatina unilateral esquerda. Na genealogia da família do paciente, foi observada a presença de um primo em primeiro grau do probando, portador de fissura labiopalatina.

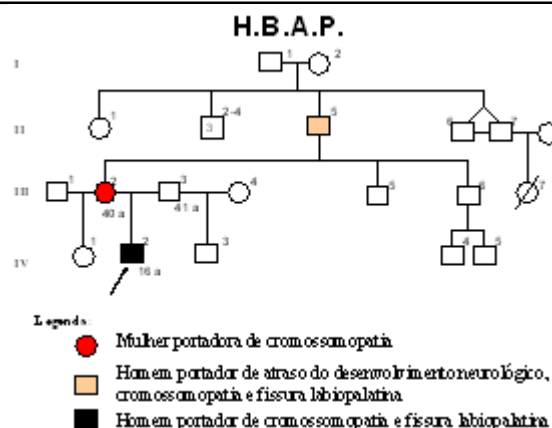
O indivíduo N 02 tinha alterações vertebrais (V), anais (A) e fissura labiopalatina bilateral completa. Na genealogia do paciente, foi observada a presença de um primo em segundo grau do probando que era portador de fissura labiopalatina.

O paciente com cromossomopatia (N 03) apresentou clinodactilia (deflexão permanente de um ou mais artelhos), camptodactilia (defeito de extensão), pregas das mãos com padrão alterado e fissura palatina incompleta. O resultado do cariótipo foi 46, XY add 14, ou seja, uma região adicional no cromossomo 14. Na genealogia do probando (figura 1), é interessante observar ainda o indivíduo III-2 mãe do probando fenotipicamente normal, porém portadora de cromossomopatia - 46, XX,  $tr_{e1}(6q^2; 14q)$  – e o indivíduo II-5, avô do probando é portador de cromossomopatia - 46, XY,  $tr_{cp^3}(5q; 6q; 14q)$  -, fissura labiopalatina e atraso no desenvolvimento neurológico.

<sup>1</sup>  $tr_e$  – translocação equilibrada

<sup>2</sup>  $q$  – braço longo de um cromossomo

<sup>3</sup>  $tr_{cp}$  – translocação complexa



**Figura 1 – A genealogia acima representa a família do probando H. B. A. P. com cromossomopatia e fissura palatina.**

O probando N 04, com diagnóstico de seqüência da brida amniótica, apresentava pé torto congênito, amputação da falange distal do quarto artelho da mão direita (figura 2) e do segundo artelho do pé esquerdo, além de fissura labiopalatina bilateral completa. Na família do paciente, foi encontrado um primo em segundo grau com fissura labiopalatina.



**Figura 2 – Paciente portador de seqüência da brida amniótica, mostrando amputação da falange distal do quarto artelho da mão direita.**

O paciente N 05 apresenta a seqüência da disruptura da artéria subclávia, com pescoço curto, diminuição da mobilidade do pescoço, fusão das vértebras cervicais, baixa implantação das orelhas (figura 3), assimetria de membros (figura 4), hipoplasia de músculo peitoral à esquerda e fissura palatina. Na genealogia do paciente, não foi observada recorrência familiar.



**Figura 3 – Paciente portador de ruptura da artéria subclávia, com pescoço curto e implantação baixa da orelha.**



**Figura 4 - Paciente portador de ruptura da artéria subclávia, mostrando assimetria de membros.**

A paciente N 06 apresentou microretrognatia e fissura palatina, sendo as suas características compatíveis com a seqüência de Pierre – Robin. Na genealogia desta paciente, não foi observada recorrência familiar.

Dois pacientes do gênero feminino apresentaram a síndrome de Van der Woude, ambas com antecedentes familiares. A paciente N 07 apresentava fissura labial incompleta do lado direito e depressões

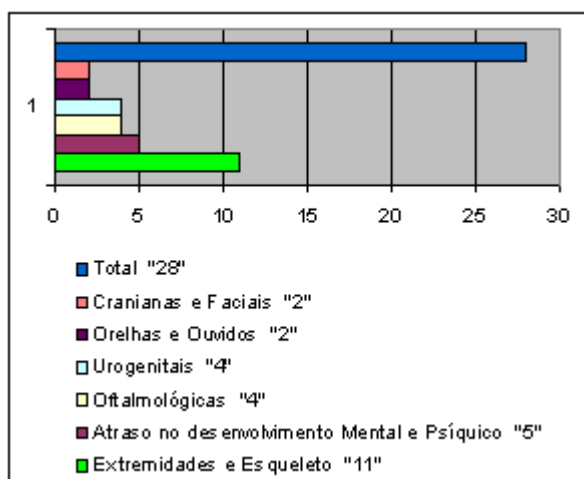
do lábio inferior. Na família da paciente, foi observado que, seu pai apresentava fossetas labiais e o tio da probanda era portador de fissura labiopalatina. É provável que os vários fenótipos nessa família sejam uma expressão variável da síndrome de Van der Woude.

A paciente N 08 apresentava fissura labiopalatina completa bilateral, associada a depressões do lábio inferior, sendo uma destas associada a glândulas salivares menores, já que é observada a presença constante de saliva na fosseta do lado direito (figura 5). Na genealogia da paciente, foi verificado que sua bisavó materna apresentava fissura labiopalatina sendo consanguínea de seu marido. A avó da probanda apresentava fissura palatina; uma filha do primeiro casamento da avó apresentava atraso no desenvolvimento neurológico. Uma prima (em primeiro grau) da paciente era portadora de fissura labiopalatina.



**Figura 5 – Paciente portadora de síndrome de Van der Woude, apresentando fosseta em lábio inferior (lado D), com presença de ácino salivar e microforma à esquerda ainda é visível a cicatriz em lábio superior pós-correção cirúrgica de fissura labiopalatina bilateral.**

O gráfico 1 apresenta a distribuição dos pacientes portadores de fissuras labiopalatinas associadas a anomalias menores, de acordo com o tipo de anomalia menor. Na análise, as anomalias dentárias não foram consideradas como anomalias associadas, já que a imensa maioria dos portadores de fissuras labiopalatinas apresenta tais alterações.



**Gráfico 1 – Distribuição dos pacientes com anomalias menores associadas às fissuras labiopalatinas, segundo seu tipo, em números absolutos, SDF/PUCRS, Porto Alegre.**

Foram encontrados 12 pacientes neste grupo, alguns deles com mais de uma anomalia.

Dois pacientes (N 09 e N 10) apresentavam clinodactilia bilateral (deflexão permanente de um ou mais dedos), ambos com fissura labiopalatina bilateral. Na genealogia do paciente N 10, foi constatada a presença de um primo em terceiro grau do probando portador de fissura labial unilateral.

O indivíduo N 11 apresentou camptodactilia (defeito de extensão) do polegar direito e fissura labiopalatina unilateral esquerda. Na genealogia do probando, foi verificada a presença de uma tia avó materna portadora de fissura labiopalatina.

O indivíduo N 12 tinha criptorquidia (retenção do testículo na cavidade abdominal) bilateral, estrabismo e fissura labial bilateral. Na genealogia do paciente, não foi observada recorrência familiar.

A paciente N 13 tinha gênus valgo (rotação medial dos joelhos) (figura 6) e fissura palatina. A sua irmã mais nova apresentava gênus valgo e hipertrofia hepática.

O indivíduo N 14 apresentava luxação congênita de quadril e fissura labiopalatina unilateral direita. Na genealogia da paciente, foi observada a presença

de um primo de terceiro grau, portador de fissura bucofacial\*.



**Figura 6 – Paciente portadora de gênus valgo, mostrando rotação medial dos joelhos.**

O paciente N 15 apresentou criptorquidia unilateral, micropênis, atraso no desenvolvimento neurológico e fissura labiopalatina unilateral esquerda (cariótipo 46, XY). No paciente, não foi observada recorrência familiar.

O indivíduo N 16 apresentou criptorquidia unilateral, atraso no desenvolvimento neurológico e fissura palatina (cariótipo 46, XY). No paciente em estudo não foi observada recorrência familiar.

O paciente N 17 tinha atraso em relação ao desenvolvimento neurológico, estrabismo e fissura labiopalatina bilateral (cariótipo 46, XY). No paciente não foi observada recorrência familiar.

A paciente N 18 era portadora de estrabismo, alterações da coluna vertebral e fissura labial unilateral esquerda (cariótipo 46, XX). Na paciente, em questão, não foi observada recorrência familiar.

A probanda N 19 tinha luxação de cotovelo esquerdo, camptodactilia, microcefalia, *fácies* atípica, atraso no desenvolvimento neurológico e FLP bilateral (cariótipo 46, XX). A genealogia da família biológica da probanda M. B. S. apresentou informações insuficientes, já que esta era adotada. Segundo a mãe ado-

\* Na descrição dos resultados, nesta e nas próximas vezes em que a expressão "fissura bucofacial" for utilizada, a esta se refere a um tipo de fissura labiopalatina cujo diagnóstico não foi possível ser realizado (pela impossibilidade de exame clínico do indivíduo portador da patologia).

tiva, o pai e o irmão mais velho da probanda eram portadores de fissura labiopalatina.

A probanda N 20 tinha alterações da coluna vertebral e da caixa torácica, implantação alta dos polegares, estrabismo, apêndices pré-auriculares, surdez parcial bilateral, atraso no desenvolvimento neurológico e fissura labiopalatina bilateral (cariótipo 46, XX). Na genealogia da probanda, observou-se a presença de consangüinidade entre os avós paternos e a presença de um primo em segundo grau da paciente, portador de fissura bucofacial.

A presença de anomalias de extremidades e esqueleto ósseo foi significativamente associada com o número total das anomalias menores ( $p=0,037$ ). Do total de casos, doze eram de fissura labial com envolvimento palatino, três de fissura labial e cinco de fissuras palatinas. As fissuras labiais com envolvimento palatino foram significativamente relacionadas com o total das anomalias associadas (maiores + menores) ( $p=0,037$ ) e com o grupo das anomalias menores ( $p=0,05$ ).

A frequência de pacientes com recorrência familiar de fissuras labiopalatinas foi de 55,0%. Foi observada a presença de consangüinidade em 10% da amostra.

Foram identificados, vários fatores predisponentes e ambientais envolvidos no desenvolvimento de fissuras labiopalatinas. Esses dados, entretanto, apresentam várias imprecisões pela carência de informações sobre tipo, quantidade, frequência e período de uso dos diversos fatores no período gestacional.

Das 20 mães, onze realizaram exames de ecografia. Apenas o paciente com a seqüência da brida amniótica e fissura labiopalatina bilateral obteve diagnóstico positivo da porção labial da fissura, ainda assim sem identificação das amputações da falange distal do quarto artelho da mão direita e do segundo artelho do pé esquerdo, bem como da porção palatina da fissura.

## DISCUSSÃO

O estudo das fissuras labiopalatinas é de gran-

de importância, por se tratar de uma anomalia de frequência considerável na população. No Brasil em torno de 1 afetado, em cada 650 nascimentos (MAZZOTINI; FREITAS; SILVA FILHO, 1999), e no Rio Grande do Sul, ao redor de 1 afetado em cada 750 nascimentos vivos (COLLARES et al., 1995). Outros fatores importantes que justificam o estudo das fissuras orofaciais são: a necessidade de acompanhamento médico; de intervenções cirúrgicas; estresse psicológico e social além da ocorrência de muitos pacientes com anomalias associadas às fissuras labiopalatinas.

O presente estudo diferiu significativamente do estudo de Furlaneto (2001) em relação à raça ( $p=0,014$ ). No estudo de Furlaneto, 4% dos pacientes eram descendentes de afrobrasileiros. Neste estudo, 15% eram descendentes de afrobrasileiros.

Alguns estudos mostram maior número de anomalias associadas às FP do que com os outros tipos de fissuras labiopalatinas (DRUSCHEL; HUGHES; OLSEN, 1996, PAZ Y MIÑO et al., 1998, CROEN et al., 1998, NATSUME et al., 2001). Esses achados contrastam com o presente estudo em que as fissuras labiais com envolvimento palatino foram significativamente mais prevalentes ( $p=0,038$ ) bem como com os resultados de Hagberg; Larson e Milerad (1997) e Milerad et al. (1997) indicadores de que as fissuras mais extensas parecem estar associadas a um alto risco de malformações associadas. Nos estudos de Hagberg; Larson e Milerad (1997) e Milerad et al. (1997), todos os pacientes com outras fissuras faciais (que não as FL, FLP e FP) apresentaram anomalias associadas.

Vários estudos têm mencionado a seqüência de Pierre Robin como uma das anomalias mais associadas às fissuras labiopalatinas (SHPRINTZEN et al., 1985, HAGBERG; LARSON; MILERAD, 1996, KALLEN, 1997, DUARTE; LEAL, 1999). Outros estudos encontraram, também, grande frequência da síndrome de Van der Woude (SHPRINTZEN et al., 1985, MILERAD et al., 1997). No presente estudo, a seqüência de Pierre Robin representou 5% do total de indivíduos e



a síndrome de Van da Woude estava presente em 10% dos casos estudados.

Ao analisar as anomalias menores neste estudo, foi verificado que os 12 indivíduos deste grupo apresentavam um total de 28 anomalias, 11 (39,28%) eram anomalias de extremidades e esqueleto ósseo. Cinco indivíduos (17,85%) eram portadores de atraso do desenvolvimento neurológico; 4 (14,28%) apresentaram anomalias oftalmológicas; 4, anomalias urogenitais; 2 (7,14%) tinham anomalias nas orelhas e ouvidos, e outros 2, alterações cranianas e faciais.

Esses resultados são semelhantes aos relatados por Milerad et al. (1997) que encontraram maior número de anomalias de extremidades e esqueleto ósseo e também atraso neurológico. Os achados do presente estudo são discordantes com os resultados de Stoll et al. (2000) que encontraram um número maior de anomalias faciais associadas às fissuras labiopalatinas, seguidas das anomalias do sistema nervoso central. Entretanto o número absoluto de anomalias urogenitais (15,59%) foi muito semelhante ao encontrado no presente estudo (14,28%).

Freqüentemente, são realizados estudos genéticos na tentativa de rastrear genes relacionados às fissuras labiopalatinas (principalmente nas isoladas – FL, FLP e FP –). Nesse sentido, vários estudos, ao longo dos anos, propuseram genes candidatos na etiologia das fissuras labiopalatinas (ARDINGER et al. 1989, LIDRAL et al., 1997, SHAW et al. 1998a, 1998b, 1999, GASPAS et al., 1999, VAN DEN BOOGARD et al., 2000, BEATY et al., 2002, PEANCHITLERTKAJORN et al., 2003). Toda essa gama de estudos, incluindo resultados discordantes entre si, pode nos levar à conclusão de que não há um único gene envolvido na etiologia das fissuras labiopalatinas não sindrômicas. Observamos, também, que alguns genes podem estar envolvidos com a etiologia em determinadas populações, e, em outras, não se fazem presentes.

Os fatores ambientais são alvos constantes de estudos. Segundo Wyszynski e Beaty (1996), os fatores de risco mais bem documentados são o fumo,

as drogas antiepilépticas e os antagonistas do ácido fólico no primeiro trimestre da gravidez. Christensen et al. (1999) incluem, ainda, nessa lista, o álcool, a deficiência vitamínica e a intoxicação pela vitamina A.

Foram identificados, no presente estudo, vários fatores predisponentes e ambientais envolvidos no desenvolvimento de fissuras labiopalatinas. Uma vez que tais dados apresentam imprecisões pela carência de informações sobre tipo, quantidade, freqüência e período de uso dos diversos fatores no período gestacional, é difícil determinar se algum destes fatores apresentou relação significativa com as fissuras labiopalatinas associadas a anomalias congênitas.

Com relação aos exames ecográficos, comparando-se os resultados deste trabalho de 9,09%, com os encontrados por Pilu et al. (1986) apud Benacerraf e Mulliken (1993) de 89% de diagnósticos positivos foi observado que a diferença na porcentagem de diagnósticos positivos, neste estudo foi significativamente diferente ( $p < 0,01$ ) do encontrado por Pilu et al.. Tal dado nos faz pensar que, no presente estudo, talvez tenha havido alguma falha no acompanhamento pré-natal da amostra.

É importante um diagnóstico completo em relação à detecção das malformações associadas às FLP não só para o tratamento como para a orientação reprodutiva da família dos pacientes.

Os pacientes diagnosticados com fissuras labiopalatinas devem ser sempre encaminhados a uma equipe multidisciplinar. Todo centro que presta tratamento a pacientes com defeitos de face deve contar com uma equipe multidisciplinar composta de assistentes sociais, psicólogos, fonoaudiólogos, cirurgiões-dentistas principalmente das áreas de cirurgia bucomaxilofacial e ortodontia, além de médicos especialistas em genética clínica, cirurgia plástica e otorrinolaringologia.

Seria interessante adotar no país um registro nacional de anomalias congênitas com notificação compulsória (similar aos existentes em vários países europeus). Esse registro deveria compreender, dentre

outras, informações detalhadas sobre o período gestacional materno e a história familiar dos indivíduos afetados.

## CONCLUSÕES

1. O cariótipo, realizado nos pacientes de diagnóstico inicialmente indefinido (do N 15 ao N 20), não apresentou nenhuma alteração de número ou estrutura, sendo esses pacientes classificados como pertencentes ao grupo das fissuras labiopalatinas associadas a anomalias menores.
2. O número total de pacientes com anomalias associadas às fissuras com envolvimento de lábio e palato foi significativamente maior ( $p=0,037$ ) do que o número de pacientes com anomalias associadas às fissuras labiais ou fissuras palatinas.
3. A presença de anomalias de extremidades e esqueleto ósseo foi significativamente associado ao total das anomalias menores ( $p=0,037$ ).
4. A frequência de pacientes com recorrência familiar de fissuras labiopalatinas foi de 55,0%, ressaltando a importância de realizar aconselhamento genético nos portadores de anomalias associadas às fissuras labiopalatinas.
5. Os resultados obtidos sobre o papel dos fatores ambientais, no desenvolvimento das fissuras labiopalatinas, sugerem uma averiguação mais detalhada (em uma amostra com prontuários médicos detalhados sobre o período gestacional materno), para a obtenção de dados mais consistentes que permitam estabelecer os possíveis fatores ambientais envolvidos na etiologia das fissuras labiopalatinas.

## REFERÊNCIAS

ARDINGER, H. H. et al. Association of genetic variation of transforming Growth factor-alpha gene with cleft lip and palate. **Am. J. Hum. Genet.**, Chicago, v. 45, p. 348-353, 1989.

BAVINCK, J. N. B.; WEAVER, D. D. Subclavian artery supply disruption sequence: hypothesis of a vascular etiology for Poland, Klippel-Feil, and Möbius anomalies. **Am. J. Med. Genet.**, Salt Lake City, v. 23, n. 4, p. 903-918, Apr. 1986.

BEATY, T. H. et al. Testing candidate genes for non-syndromic oral clefts using a case-parent trio design. **Genetic Epidemiol.**, v. 22, p. 1-11, 2002.

BENACERRAF, B. R.; MULLIKEN, J. B. Fetal cleft lip and palate: sonographic diagnosis and postnatal outcome. **Plast. Reconstr. Surg.**, Baltimore, v. 92, n. 6, p. 1045-1051, Nov. 1993.

BORGES-OSÓRIO, M.; ROBINSON, W. **Genética humana**. 2. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2001. 460 p.

BOTTO, L. D. et al. The spectrum of congenital anomalies of the VATER association: na international study. **Am. J. Med. Genet.**, Salt Lake City, v. 71, n. 1, p. 8-15, July 1997.

CHARROW, J. Genetics of cleft lip and palate. In: KERNAHAN, D. A.; ROSENSTEIN, S. W. **Cleft Lip and Palate**: a system of management. Baltimore: Williams & Wilkins, 1990. p. 20-27.

CHRISTENSEN, K. et al. Oral clefts, transforming growth factor alpha gene variants, and maternal smoking: a population-based case-control study in Denmark, 1991-1994. **Am. J. Epidemiol.**, Baltimore, v. 149, n.3, p. 248-255, 1999.

CLAPA (IRELAND). ASSOCIAÇÃO DA FISSURA LABIAL E PALATINA. Site Oficial. Disponível em: <<http://www.Cleft.ie/related/>>. Acesso em: 25 mar. 2002.

COLLARES, M. V. M. et al. Fissura lábio-palatinas: incidência e prevalência da patologia no hospital de clínicas de Porto Alegre. Um estudo de 10 anos. **Rev.**

- Assoc. Méd. Rio Grande do Sul**, Porto Alegre, v. 39, n. 3, p. 183-188, July/Sept. 1995.
- CROEN, L. A. et al. Racial and ethnic variations in the prevalence of orofacial clefts in California, 1983-1992. **Am. J. Med Genet.**, Salt Lake City, v. 79, p. 42-47, 1998.
- DRUSCHEL, C. M.; HUGHES, J. P.; OLSEN C. L. First year-of-life mortality among infants with oral clefts: New York state, 1983-1990. **Cleft Palate Craniofac. J.**, Pittsburgh, v. 33, n. 5, p. 400-405, Sept. 1996.
- DUARTE, R.; LEAL, M. J. Leque das malformações congênitas associadas às fissuras lábio alvéolo palatinas. **Acta Med. Port.**, Lisboa, v. 12, p. 147-154, 1999.
- FURLANETO, E. C. **Anomalias Associadas às Fissuras Labiopalatais em uma Amostra de Pacientes em Tratamento no Serviço de De-feitos de Face da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul**. 2001. 114 f. Tese (Doutorado em CTBMF)-Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2001.
- GASPAR, D. A. et al. Role of the C677T polymorphism at the MTHFR gene on risk to nonsyndromic cleft lip with/without cleft palate: Results from a case-control study in Brazil. **Am. J. Med. Genet.**, Salt Lake City, v. 87, p. 197-199, 1999.
- GORLIN, R. J.; COHEN, N. M.; LEVIN, L.S. **Syndromes of the Head and Neck**. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1990.
- HAGBERG, C.; LARSON, O.; MILERAD, J. Incidence of cleft lip and palate and risks of additional malformations. **Cleft Palate Craniofac. J.**, Pittsburgh, v. 35, n. 1, p. 40-45, Jan. 1997.
- HANSON, J. W.; MURRAY, J. C. Genetic aspects of cleft lip and palate. In: BARDACH, J.; MORRIS, H. L. **Multidisciplinary management of cleft lip and palate**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1990. p. 121-124.
- JONES, K. L. **Padrões reconhecíveis de malformações congênitas**. 5. ed. São Paulo: Manole, 1998. 846 p.
- LIDRAL, A. C. et al. Studies of the candidate genes TGFB2, MSX1, TGFA, and TGFB3 in the etiology of cleft lip and palate in the philippines. **Cleft Palate Craniofac. J.**, Pittsburgh, v. 34, n. 1, p. 1-6, Jan. 1997.
- MAZZOTTINI, R.; FREITAS, J. A. S.; SILVA FILHO, O. G. A cirurgia ortognática no protocolo de tratamento das fissuras lábio-palatais. In: ARAÚJO, A. **Cirurgia Ortognática**. São Paulo: Santos, 1999. p. 309-337.
- MILERAD, J. et al. Associated malformations in infants with cleft lip and palate: A prospective, population-based study. **J. Pediatr.**, St. Louis, v. 100, n. 2, p. 180-186, Aug. 1997.
- MILLARD JR., R. **Cleft Craft: the evolution of its surgery**. I. the unilateral defonnity. Boston: Little, Browand Company, 1976. 810 p.
- MURRAY, J. C. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. **Clin. Genet.**, Copenhagen, v. 61, p. 248-256, 2002.
- NATSUME, N. et al. Survey of congenital anomalies associated with cleft lip and/or palate in 701,181 japanese people. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol Endod.**, St. Louis, v. 91, p. 157-161, Feb. 2001.
- NEVILLE, B. W. et al. **Patologia Oral & Maxilofacial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. 705 p.

- PAZ Y MIÑO, C. et al. Análisis genético de las fisuras faciales humanas. Reevaluación del tipo de herencia: poligénica o monogénica? **Rev. Facult. Cienc. Med.**, Quito, v. 23, n. 1, p. 20-24, Abr. 1998.
- PEANCHITLERTKAJORN, S. et al. Chromosome 17: gene mapping studies of cleft lip with or without cleft palate in chinese families. **Cleft Palate Craniofac. J.**, Pittsburgh, v. 40, n. 1, p. 71-79, Jan. 2003.
- SHAFFER, W. G.; HINE, M. K.; LEVY, B. M. **Tratado de Patología Bucal**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1987. 837 p.
- SHAW, G. M. et al. Infant TGF-alpha genotype, orofacial clefts, and maternal periconceptional multivitamin use. **Cleft Palate Craniofac. J.**, Pittsburgh, v. 35, n. 4, p. 366-370, Jul. 1998.
- SHAW, G. M. et al. Infant C677T mutation in MTHFR, maternal periconceptional vitamin use, and cleft lip. **Am. J. Med. Genet.**, Salt Lake City, v. 80, p. 196-198, 1998.
- SHAW, G. M. et al. Maternal vitamin use, infant C677T mutation in MTHFR, and isolated cleft palate risk. **Am. J. Med. Genet.**, Salt Lake City, v. 85, p. 84-85, 1999.
- SHPRINTZEN, R. J. et al. Anomalies associated with cleft lip, cleft palate, or both. **Am. J. Med. Genet.**, Salt Lake City, v. 20, n. 4, p. 585-595, 1985.
- SÖZEN, M. A. et al. Mutation of PVRL1 is associated with sporadic, non-syndromic cleft lip/palate in northern Venezuela. **Nat. Genet.**, New York, v. 29, p. 141-142, Oct. 2001.
- STOLL, C. et al. Associated malformations in cases with oral clefts. **Cleft Palate Craniofac. J.**, Pittsburgh, v. 37, n. 1, p. 41-47, Jan. 2000.
- SUN, D. et al. TGF $\alpha$ 3 promotes transformation of chicken palate medial edge epithelium to mesenchyme in vitro. **Develop.**, v. 125, p. 95-105, 1998.
- SUZUKI, K. et al. Mutations of PVRL1, encoding a cell-cell adhesion molecule/herpesvirus receptor, in cleft lip/palate-ectodermal dysplasia. **Nat. Genet.**, New York, v. 25, p. 427-430, Aug. 2000.
- TOBIASEN, J. M. Psychosocial adjustment to cleft lip and palate. In: BARDACH, J.; MORRIS, H. L. **Multidisciplinary management of cleft lip and palate**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1990. p. 820-824.
- VAN ALLEN, M. I. Fetal vascular disruptions: mechanisms and some resulting birth defects. **Pediatr. Ann.**, New York, v. 10, n. 6, p. 219-233, June 1981.
- VAN DEN BOOGARD, M. J. H. et al. MSX1 mutation is associated with orofacial clefting and tooth agenesis in humans. **Nat. Genet.**, New York, v. 24, p. 342-343, Apr. 2000.
- VAN DEN ELSEN, A. P. M. et al. Diagnosis and treatment of the Pierre Robin sequence: results of a retrospective clinical study and review of the literature. **Eur. J. Pediatr.**, Berlin, v. 160, n. 1, p. 47-53, Jan. 2001.
- VAN DER WOUDE, A. Fistula labii inferioris congenita and its association with cleft lip and palate. **Am. J. Hum. Genet.**, Chicago, v. 6, n. 2, p. 244-256, June 1954.
- WYSZYNSKI, D. F.; BEATY, T. H. Review of the role of potential teratogens in the origin of human nonsyndromic oral clefts. **Teratol.**, New York, v. 53, n. 5, p. 309-317, May 1996.