

09  
**BC/11365**  
**IB/80509**

**UNICAMP**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**  
**INSTITUTO DE BIOLOGIA**



Andréa Trevas Maciel-Guerra

*Este exemplar corresponde à redação final da Tese defendida pela candidata Andrea T. Maciel-Guerra e aprovada pela Comissão Julgadora*

*Campinas, 11 de agosto de 1989*  
*Antonio Sergio Ramalho*

**ESTUDO GENÉTICO-CLÍNICO DO GLAUCOMA CONGÊNITO PRIMÁRIO**

Tese apresentada ao Instituto de Biologia  
da Universidade Estadual de Campinas para  
obtenção do grau de Doutor.

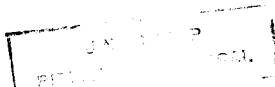
Orientador: Prof. Dr. Antonio Sérgio Ramalho

T/UNICAMP

M187<sub>e</sub>

Campinas - SP

1989



|       |        |
|-------|--------|
| CLASS | T      |
| AUTOR | M 187e |
| V     | -      |
| EX    | -      |
| TCMBO | 85     |
| IB    | 918    |

11365

À querida amiga  
Dra Lêda Luzia Alves de Sena  
in memoriam

Meus sinceros agradecimentos:

ao Prof. Dr. Antonio Sérgio Ramalho, pela segurança e serenidade com que auxiliou no desenvolvimento deste trabalho;

aos docentes, residentes e funcionários da Disciplina de Oftalmologia do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, na pessoa do Dr. Hassan Constantino Saba;

aos docentes, residentes e funcionários do setor de Glaucoma da Disciplina de Oftalmologia da Escola Paulista de Medicina, na Pessoa do Prof. Dr. José Ricardo Rehder;

ao corpo clínico, residentes e funcionários do Instituto Penido Burnier, na pessoa do Dr. Manoel Penteado de Queiroz Abreu;

ao Prof. Dr. Aquiles Eugênio Piedrabuena, do Depto. de Genética e Evolução do Instituto de Biologia da UNICAMP;

ao Prof. Dr. Henrique Krieger, da Fundação Instituto Oswaldo Cruz, do Rio de Janeiro;

aos colegas docentes e pós-graduandos e aos funcionários do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

## ÍNDICE

|                                                                    |        |
|--------------------------------------------------------------------|--------|
| 1. Introdução .....                                                | 1      |
| 1.1 Aspectos Clínicos .....                                        | 2      |
| 1.2 O Diagnóstico Diferencial com Megalocórnea .....               | 5      |
| 1.3 Aspectos Genéticos .....                                       | 7      |
| 1.4 Objetivos .....                                                | 13     |
| 2. Casuística e Métodos .....                                      | 14     |
| 2.1 Obtenção da Amostra .....                                      | 14     |
| 2.2 Variáveis Analisadas .....                                     | 15     |
| 2.3 Análise Estatística .....                                      | 17     |
| 3.4 Análise de Segregação .....                                    | 17     |
| 3. Resultados .....                                                | 19     |
| 3.1 Caracterização da Amostra .....                                | 19     |
| 3.2 Comparação de Médias e Proporções nos Diferentes Subgrupos ... | 25     |
| 3.3 Análise de Segregação .....                                    | 26     |
| 4. Discussão .....                                                 | 31     |
| 5. Conclusões .....                                                | 45     |
| 6. Resumo .....                                                    | 46     |
| 7. Abstract .....                                                  | 47     |
| 8. Referências Bibliográficas .....                                | 48     |
| <br>Apêndice 1 .....                                               | <br>53 |
| Apêndice 2 .....                                                   | 55     |
| Apêndice 3 .....                                                   | 58     |
| Apêndice 4 .....                                                   | 59     |

## 1. INTRODUÇÃO

O glaucoma congênito é uma anomalia ocular rara em que existe um distúrbio do mecanismo de filtração do humor aquoso no ângulo irido-corneal, o que determina um aumento da pressão intra-ocular. Como consequência, o recém-nascido ou lactente exibe um aumento do tamanho do globo ocular que se deve, principalmente, a uma dilatação do segmento anterior do olho, donde a denominação *buftalmia* (olho de boi) cunhada por Ambroise Paré (1517-1590) para designar essa entidade nosológica (Duke-Elder, 1969).

O glaucoma congênito pode ser **primário**, ou seja, devido a um distúrbio intrínseco e isolado do sistema de drenagem do humor aquoso, ou então **associado** a anomalias oculares ou sistêmicas, tais como aniridia, esclerocórnea, anomalias de Axenfeld, Rieger e Peter, uveíte fetal, fibroplasia retrolental, facomatoses, aberrações cromossômicas, erros inatos do metabolismo, etc. (François, 1980; de Luise e Anderson, 1983; Barsoum-Homsy e Chevrette, 1986).

O Glaucoma Congênito Primário (GCP) manifesta-se, em cerca de 90% dos casos, ao nascimento ou no decorrer do primeiro ano de vida (van der Helm, 1963; Gencik *et al.*, 1980). Em alguns pacientes, em que as manifestações são muito sutis para serem detectadas precocemente pelo não-especialista, o diagnóstico é feito tardiamente e é difícil a determinação da época de surgimento dos primeiros sinais da doença. Até cerca de três anos de idade, a elasticidade das paredes oculares permite que hipertensões fortes e/ou prolongadas determinem uma dilatação do segmento anterior do olho. Casos que se manifestem a partir de então dificilmente se apresentarão com *buftalmia*. Dependendo da idade em

que é feito o diagnóstico, acabam sendo classificados como glaucoma congênito de manifestação tardia ou glaucoma juvenil.

Na maior parte dos casos de glaucoma congênito de manifestação tardia ou juvenil observa-se, na verdade, o mesmo tipo de alteração morfológica e microscópica encontrada na buftalmia (para referências, veja Jerndal, 1968). Dessa forma, baseados na crença de que o defeito primário nessa anomalia é a malformação do ângulo iridocorneal e não a buftalmia, a qual, na verdade, indica somente a precocidade da instalação da doença, alguns autores preferem englobar o glaucoma buftálmico e o congênito de manifestação tardia ou juvenil sob a mesma denominação de glaucoma congênito (Klugskens, 1950) ou disgenético (Jerndal, 1983). Entretanto, talvez devido à relutância dos pesquisadores em aceitar a existência de um "elo genético" entre a buftalmia e outros tipos de glaucoma (Jerndal, 1983), os trabalhos até hoje publicados acerca da hereditariedade do GCP incluem, em sua casuística, somente casos de buftalmia (Westerlund, 1947; van der Helm, 1963; Merin e Morin, 1972; Gencik *et al.*, 1980; Francois, 1980), ou então são omissos quanto a esse aspecto, como é o caso de Briano *et al.* (1976). Assim sendo, empregaremos aqui o termo glaucoma congênito primário para os casos de glaucoma congênito de manifestação precoce, infantil, macrocorneal ou buftálmico.

### 1.1 ASPECTOS CLÍNICOS

O quadro clínico inicial compreende fotofobia, acompanhada de lacrimejamento e blefarospasmo, turvação da córnea, olhos grandes ou diferença de tamanho entre os olhos (nos casos unilaterais), nistagmo, inquietude, choro constante e anorexia.

Clinicamente, observa-se uma dilatação do segmento anterior do olho, com adelgaçamento progressivo da córnea e da esclera e alargamento do limbo. Existe um aumento da profundidade da câmara anterior e atrofia mesodérmica da íris. Pode-se observar opacidades de córnea, algumas delas difusas (edema epitelial e parenquimatoso) e outras localizadas (roturas das membranas de Descemet e de Bowman). As roturas da membrana de Descemet devem-se à distensão acentuada da córnea que ocorre secundariamente ao aumento da pressão intra-ocular (PIO) em indivíduos muito jovens. Resultam nas chamadas estrias de Haab ou estrias da membrana de Descemet, que são patognomônicas dessa hipertensão. A perda da acuidade visual deve-se a uma combinação de ambliopia, opacidades de córnea, erros de refração (astigmatismo miópico e anisometropia) e lesão do nervo óptico (de Luise e Anderson, 1933).

A tonometria é feita, via de regra, com tonômetro de aplanção, e, segundo Sampaioles (1974), considera-se patológica no recém-nascido ou lactente sob anestesia geral uma PIO maior que 13 mmHg, visto que nessas condições os limites de normalidade para 95% da população seriam de 7,8 a 21,9 mmHg. Outros autores (Walton, 1977; de Luise e Anderson, 1933), tendo em vista diversos fatores de erro que podem existir nesse tipo de procedimento, preferem ser cautelosos e basear-se no restante do exame oftalmológico ao interpretar a leitura da PIO sob sedação. Por outro lado, em crianças normais, não anestesiadas, de até doze anos de idade, Walton (1979) observou limites de PIO semelhantes aos do adulto (de 8,5 a 23 mmHg), sendo que até os seis anos de idade e dos seis aos doze anos os valores mais frequentes foram, respectivamente, 18 e 16 mmHg.



O exame do ângulo iridocorneal por meio de lentes de contato gonioscópicas revela anomalias congênitas dessa região. Essas anomalias consistem de persistência total ou parcial do tecido mesodérmico embrionário (ligamento pectíneo) sobre o ângulo, com ou sem recobrimento por uma membrana brilhante (membrana de Barkan), cuja natureza é ainda discutida, ou ainda, mais raramente, aplasia do ângulo iridocorneal.

O tratamento é basicamente cirúrgico (goniotomias, trabeculotomias e trabeculectomias), e o prognóstico quanto à acuidade visual futura está relacionado, entre outros fatores, à idade de início da sintomatologia (sendo pior nos casos que se manifestam já ao nascimento) e à presteza no diagnóstico e na intervenção (de Luise e Anderson, 1983).

Em alguns raros casos observa-se uma PIO normal em olhos que apresentam todas as características de uma hipertensão passada, incluindo as estrias de Descemet, que são uma prova permanente desse evento. O adjetivo "frustro" pode ser utilizado para caracterizar esse tipo de glaucoma congênito, correspondendo à palavra da língua inglesa "arrested". Nesses casos, segundo de Luise e Anderson (1983), os eventos embrionários iniciais que provocaram a hipertensão devem ter-se regularizado subitamente.

Alguns pacientes em que houve cura espontânea na adolescência também têm sido descritos (veja referências em de Luise e Anderson, 1983). Na grande maioria dos casos, porém, quando não tratado (e, algumas vezes, apesar do tratamento), o glaucoma congênito evolui com aumento progressivo do globo ocular e adelgacamento também progressivo da córnea e da esclera, com surgimento de ceratopatia bolhosa, estafilomas esclerais, ulcerações e opacificações irreversíveis da córnea,

opacificação e luxação ou sub-luxação do cristalino, atrofias e sinequias anteriores e posteriores da íris, e escavação profunda da papila óptica. A câmara anterior, inicialmente profunda, passa a ficar progressivamente mais rasa devido a reações inflamatórias e sinequias. A etapa final desse processo é de phthisis bulbi e amaurose (de Luise e Anderson, 1983).

O GCP é tido como unilateral em 20 a 25% dos casos em diversas populações (van der Helm, 1963; Briard *et al.*, 1976; Francois, 1980). Já entre os ciganos da Tchecoslováquia, ele é sempre bilateral (Gencik *et al.*, 1980). O conceito de uni e bilateralidade deve, porém, começar a ser revisto. De fato, nos casos "unilaterais" observados por Walton (1979) o olho considerado normal apresentava um aumento do diâmetro de córnea de no mínimo 1 mm a mais que o esperado para a idade do paciente. Esse fato foi considerado enigmático pelo autor, que imaginou, no entanto, que ele pudesse estar relacionado à ocorrência de anomalias do ângulo iridocorneal do olho "normal", as quais, segundo suas observações, eram de intensidade igual ou apenas menor que a do olho com hipertensão.

## 1.2 O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL COM MEGALOCÓRNEA

O conceito de que o GCP e a Megalocórnea são entidades genéticas e clínicas distintas é clássico na literatura médica, apesar das tentativas de vários autores em estabelecer uma ligação entre elas (van der Helm, 1963).

A Megalocórnea é definida como uma anomalia do desenvolvimento ocular geralmente bilateral e simétrica, na qual, em ausência de elevação da PIO, o segmento anterior do olho é maior do que o normal (Du-

ke-Elder, 1969). Existe, portanto, desde o nascimento, um alargamento anormal da córnea com aumento da profundidade da câmara anterior e iridodonesse, porém com tonometria e visão normais, córneas transparentes, e ausência de estrias da membrana de Descemet ou de escavação da papila óptica (van der Helm, 1963; Simon, 1971; de Luise e Anderson, 1983). A gonioscopia desses pacientes pode revelar anomalias do ângulo iridocorneal que lembram aquelas encontradas no GCP (Chandler e Grant, 1980), e os portadores de Megalocórnea, embora não necessitem de tratamento, devem ser cuidadosamente acompanhados pela possibilidade de surgirem alterações da PIO indicativas de glaucoma congênito (Shaffer e Weiss, 1970).

A Megalocórnea tem caráter familiar, e acomete o sexo masculino em cerca de 90% dos casos (Simon, 1971). É geralmente transmitida como um caráter recessivo ligado ao cromossomo X, embora tenha sido descrita transmissão autossômica dominante (para referências, veja McKusick, 1986).

Existem relatos de famílias em que alguns membros apresentam GCP e outros Megalocórnea, como o caso de Üppel (1957), em que o pai de uma menina com GCP apresentava Megalocórnea e gonioscopia mostrando espessamento do trabéculo, e o de Schweitzer (1960), em que uma menina com Megalocórnea e gonioscopia normal tinha uma irmã e um irmão com buftalmia. Nesses casos, citados por van der Helm (1963), esse autor admite que a Megalocórnea tenha surgido por cura espontânea num estágio inicial do glaucoma, embora assinala o fato de que existem genealogias extensas em que essa anomalia ocorre em diversas gerações sem que tenha ocorrido um caso sequer de buftalmia. Robin *et al.* (1979), por sua vez, são de opinião que a Megalocórnea seja, de fato, uma forma frustrada do GCP.

### 1.3 ASPECTOS GENÉTICOS

O GCP exhibe agregação familiar em proporção variável segundo a população estudada, podendo-se encontrar de 9,1 a 85,6% de casos familiares (Westerlund, 1947; van der Helm, 1963; Carvalho e Calixto, 1970; Merin e Morin, 1972; Taboada-Lopez, 1974; Briard *et al.*, 1976; Gencik *et al.*, 1979, 1980). Em muitas populações existe, portanto, um excesso de casos isolados. Observa-se, ainda, variabilidade racial na incidência e prevalência dessa anomalia. Um exemplo disso ocorre na Tchecoslováquia, onde a incidência do GCP por 10.000 é de 0,45 entre os não-ciganos e 8,01 entre os ciganos, sendo a prevalência, respectivamente, 0,19 e 4,70 (Gencik *et al.*, 1982).

Além dessas indicações da existência de um componente genético na determinação do GCP, é comum que se utilizem os dados sobre gêmeos como base para demonstração de uma alta herdabilidade dessa anomalia (para referências, veja Westerlund, 1947 e François, 1980). Esse cálculo, porém, não pode ser feito sem que se incorra em erro, visto serem insuficientes os dados disponíveis na literatura.

Os casos familiares de GCP são mais comumente observados em irmandades geradas por casais normais. Com menor frequência, observam-se genealogias com padrão dominante, e, mais raramente, encontra-se recorrência familiar em indivíduos cujo parentesco com o propósito é mais distante que o de primeiro grau. Além disso, na prole de uns poucos casais em que ambos os cônjuges eram portadores de GCP observou-se tanto somente filhos afetados quanto somente crianças normais (Briard *et al.*, 1976).

Existe um excesso de indivíduos do sexo masculino entre os portadores de GCP em muitas populações (Westerlund, 1947; van der Helm, 1963; Merin e Morin, 1972; Briard *et al.*, 1976; Gencik *et al.*, 1979; Maciel, 1988). Entretanto, na população cigana da Tchecoslováquia (Gencik *et al.*, 1979) e em duas das três amostras brasileiras (Carvalho e Calixto, 1970; Taboada-Lopez, 1974) não foram encontrados desvios da razão de sexo entre os afetados (Tabela I).

A consanguinidade entre os genitores está significativamente associada à recorrência familiar do GCP (Maciel, 1986). Além disso, um aumento inequívoco da frequência de casamentos consanguíneos entre os genitores dos portadores de GCP quando comparada à da população geral foi observado na região de Copenhague (Westerlund, 1947) e entre os ciganos da Tchecoslováquia (Ferák *et al.*, 1982). Em outros trabalhos da literatura específica (François, 1958; van der Helm, 1963; Merin e Morin, 1972 e Gencik *et al.*, 1979) o alegado aumento ou não da taxa de consanguinidade é passível de crítica, já que não há informações sobre o coeficiente médio de consanguinidade da população geral.

Embora seja clássico na literatura específica o conceito de François (1958, 1980) de que o GCP é uma anomalia de herança autossômica recessiva, com a ressalva de que haveria penetrância incompleta e expressividade controlada pelo sexo, a população cigana da Tchecoslováquia parece ser a única em que o GCP é uma entidade genética homogênea, com um padrão de herança autossômico recessivo monogênico, sem o excesso de casos isolados e de indivíduos do sexo masculino encontrado nas demais populações. A frequência do gene responsável pelo fenótipo recessivo é muito alta (2,8%), e é considerada como o resultado de um efeito do fundador e deriva genética (Gencik *et al.*, 1980, 1982; Ferák *et al.*, 1982).

TABELA I - Razão de sexo entre os portadores de GCP em algumas populações.

|                                           | TOTAL DA AMOSTRA |                               |                                       | CASOS FAMILIAIS |                               |       | REFERÊNCIAS               |
|-------------------------------------------|------------------|-------------------------------|---------------------------------------|-----------------|-------------------------------|-------|---------------------------|
|                                           | n                | Razão de sexo $\chi^2$ (GL=1) |                                       | n               | Razão de sexo $\chi^2$ (GL=1) |       |                           |
| Tchecoslováquia (não-ciganos)             | 87               | 1,56                          | 4,15*                                 | 11              | 1,75                          | 0,82  | Gencik et al. (1979)      |
| Dinamarca (Copenhague)                    | 122              | 1,60                          | 6,43*                                 | 31              | 1,07                          | 0,03  | Westerlund (1947)         |
| França (Médios-Pirineus)                  | 268              | 1,71                          | 18,28**                               | 77              | 1,20                          | 0,64  | Briard et al. (1976)      |
| Canadá                                    | 72               | 1,88                          | 6,72*                                 | 13              | 1,60                          | 0,69  | Merin e Morin (1972)      |
| Holanda                                   | 616              | 2,14                          | 81,45***                              | 103             | 1,40                          | 2,81  | van der Helm (1963)       |
| Subtotal                                  | 1165             | 1,91                          | 113,11***                             | 235             | 1,30                          | 4,09* |                           |
| Heterogeneidade: $\chi^2$ (GL=4)= 3,92    |                  |                               | Heterogeneidade: $\chi^2$ (GL=4)=0,90 |                 |                               |       |                           |
|                                           | n                | Razão de sexo $\chi^2$ (GL=1) |                                       | n               | Razão de sexo $\chi^2$ (GL=1) |       |                           |
| Brasília                                  | 111              | 0,71                          | 3,25                                  | -               | -                             | -     | Carvalho e Calixto (1970) |
|                                           | 52               | 0,63                          | 2,77                                  | -               | -                             | -     | Taboada-Lopez (1974)      |
|                                           | 31               | 0,94                          | 0,03                                  | -               | -                             | -     | Maciel (1986) (1)(2)      |
|                                           | 44               | 2,67                          | 9,09*                                 | 4               | 3,00                          | -     | Maciel (1986) (3)         |
| Subtotal                                  | 238              | 0,90                          | 0,61                                  |                 |                               |       |                           |
| Heterogeneidade: $\chi^2$ (GL=3)=14,53**  |                  |                               |                                       |                 |                               |       |                           |
|                                           | n                | Razão de sexo $\chi^2$ (GL=1) |                                       | n               | Razão de sexo $\chi^2$ (GL=1) |       |                           |
| Tchecoslováquia (ciganos)                 | 118              | 1,19                          | 0,85                                  | -               | -                             | -     | Gencik et al. (1979)      |
| Total                                     | 1521             | 1,62                          | 85,68***                              | 239             | 1,32                          | 4,56* |                           |
| Heterogeneidade: $\chi^2$ (GL=9)=47,34*** |                  |                               |                                       |                 |                               |       |                           |

\*P&lt;0,05 \*\*P&lt;0,01 \*\*\*P&lt;0,001

§ Dados incompletos em relação aos casos familiares na maior parte das amostras.

(1) Amostra obtida no Centro de Reabilitação "Dr. Gabriel Porto" da UNICAMP; (2) Amostra obtida no Ambulatório de Oftalmologia do Hospital de Clínicas da UNICAMP; (3) Amostra obtida no Instituto Penido Burnier de Campinas, SP.

Quando o GCP recorre na linha vertical, exibindo, portanto, um padrão dominante (Westerlund, 1947; van der Helm, 1963; Merin e Morin, 1972; Briard *et al.*, 1976), na maioria dos casos há apenas duas gerações de indivíduos afetados, o que, segundo muitos autores, seria uma indicação de que se devem a pseudodominância (Westerlund, 1947; François, 1958, 1980; van der Helm, 1963, entre outros). Essa hipótese, embora válida para algumas situações isoladas, dificilmente pode ser estendida a todos os casos. Na verdade, ela se baseia em premissas discutíveis, já que esses autores consideram que o GCP é sempre de herança autossômica recessiva e que o genótipo recessivo tem uma penetrância de 40%. Assim sendo, segundo esses mesmos autores, a incidência observada do GCP seria somente 40% da incidência real, e, portanto, deveria ser multiplicada por 2,5 antes de ser utilizada para o cálculo da frequência gênica. Consequentemente, a frequência de heterozigotos elevou-se artificialmente para 1,8 a 2,8% (François, 1980), tornando-se a base da hipótese da pseudodominância do GCP.

Jerndal (1983) considera que a disgenesia do ângulo iridocorneal que determina o aparecimento do glaucoma congênito, quer seja na criança, no jovem, ou, algumas vezes, até mesmo no adulto, teria um único mecanismo de herança, o autossômico dominante, que seria a base de todos os casos hereditários.

Alguns autores têm sugerido, ainda, que o GCP seja herdado como um caráter poligênico (Merin e Morin, 1972; Briard *et al.*, 1976; Gençik *et al.*, 1979, 1980). Entretanto, Briard *et al.* (1976) reconhecem que o critério de Edwards (1961) para aceitação de herança poligênica, ou seja, o de que a frequência da anomalia entre os parentes de primeiro grau de um indivíduo anômalo corresponde à raiz quadrada da frequência da anomalia na população geral, não foi satisfeito.

A existência de genocópias do GCP foi inicialmente sugerida por um grupo de pesquisadores franceses (Bonaiti *et al.*, 1978; Demenais *et al.*, 1979, 1981; Demenais, 1983) e por Morton (1982a), que analisaram os dados de Briard *et al.* (1976) empregando métodos estatísticos sofisticados. A autora do presente trabalho (Maciel, 1986) detectou duas formas autossômicas monogênicas dessa doença, sendo uma recessiva e outra dominante. O método empregado por essa autora para testar a hipótese de herança autossômica recessiva nas irmandades geradas por casais normais foi o de Smith (1961), que utiliza somente os casos com mais de um afetado na irmandade para evitar a interferência do excesso de casos isolados. Esse mesmo método permitiu-lhe estimar que a forma autossômica recessiva seja responsável por cerca de 25% dos casos de GCP na região de Copenhague (dados de Westerlund, 1947) e entre os não-ciganos da Tchecoslováquia (dados de Gencik *et al.*, 1979).

Visto que entre os ciganos da Tchecoslováquia a transmissão hereditária do GCP parece ser sempre autossômica recessiva (Gencik *et al.*, 1980, 1982; Ferak *et al.*, 1982), essa população fornece uma rara oportunidade de se conhecer os aspectos clínicos dessa genocópia do GCP. De fato, observa-se que na população cigana a proporção de crianças que apresentam a anomalia ao nascer, com um curso consequentemente mais grave, é significativamente mais alta que na população não cigana. Além disso, como já foi dito anteriormente, entre os ciganos o GCP é sempre bilateral (Gencik *et al.*, 1982).

Quanto à forma autossômica dominante, a predominância de genealogias com somente duas gerações sucessivas de afetados pode ser explicada por uma alta seleção contra os portadores de GCP, que limitaria a persistência média do gene responsável por essa anomalia a cerca de duas gerações (Maciel, 1986).



Continua a haver, no entanto, um grande contingente de casos isolados cuja etiologia (genética ou não) não é possível determinar. Visto que entre os casos familiares do GCP o desvio da razão de sexo favorecendo os homens só se torna aparente quando se analisa o total de amostras (Tabela I), é entre os casos isolados que deve se encontrar a maior parte dos afetados do sexo masculino. Além disso, devem existir alguns casos com recorrência familiar preferencialmente entre os homens, o que indica que possa haver ainda uma forma recessiva ligada ao cromossomo X e/ou formas autossômicas com expressividade variável segundo o sexo.

No que se refere ao glaucoma congênito de manifestação tardia ou juvenil, que também se caracteriza por disgenesia do ângulo iridocorneal, essa entidade obedece geralmente a um padrão de herança autossômico dominante com expressividade variável quanto à idade de manifestação da doença, que pode ser tão grande a ponto de serem encontrados indivíduos buftálmicos em algumas dessas genealogias (Jerndal, 1983). Além disso, a variabilidade na expressão dessa anomalia também chega ao ponto de haver indivíduos portadores da malformação do ângulo iridocorneal que não apresentam hipertensão ocular, embora sejam considerados portadores de um alto risco de desenvolver glaucoma no decorrer de sua vida (Jerndal, 1968). Finalmente, parece haver, ainda, uma forma autossômica recessiva do glaucoma juvenil (Beiguelman e Prado, 1963).

Jerndal (1983) observa que a raridade do glaucoma congênito, a ocorrência frequente de casos isolados, a limitação do tamanho da prole por receio dos genitores de virem a ter outra criança afetada, e o fato de não ser realizado sistematicamente o exame oftalmológico dos

outros membros da família são dificuldades práticas na investigação dos aspectos genéticos dessa anomalia, tornando vagos e confusos os resultados desses estudos. Esse autor considera, ainda, que a disgenesia do ângulo iridocorneal é a característica básica do glaucoma congênito, seja ele manifesto na criança, no jovem, ou, algumas vezes, até mesmo no adulto, mas que seu estudo tem sido amplamente negligenciado. Jerndal (1983) surpreende-se com a incredulidade com que essa idéia tem sido recebida, já que o aparecimento tardio das manifestações clínicas de uma anomalia congênita não é uma observação incomum para aqueles que se dedicam ao estudo da dismorfogênese humana.

#### 1.4 OBJETIVOS

Do exposto nos tópicos anteriores é fácil concluir que ainda há muito a ser investigado acerca do glaucoma congênito. A nível clínico, deparamo-nos com uma possível base fisiopatológica comum a Megalocórnea, ao glaucoma congênito de manifestação precoce e ao de manifestação tardia ou juvenil. Do ponto de vista genético, tudo indica que estejamos frente a uma entidade heterogênea. Assim sendo, a realização de estudos genético-clínicos constitui, certamente, um caminho a ser seguido a fim de ampliar os conhecimentos hoje existentes sobre essa anomalia.

O presente trabalho foi realizado com o intuito de:

- caracterizar, do ponto de vista genético e clínico, por meio de dados anamnésticos e de exame oftalmológico, uma amostra de portadores de Glaucoma Congênito Primário obtida em nosso meio;
- detectar indicações da heterogeneidade genética do GCP ao nível clínico.

## 2. CASUÍSTICA E MÉTODOS

### 2.1 OBTENÇÃO DA AMOSTRA

Para a realização do presente trabalho, foram examinados, no período de abril de 1987 a setembro de 1988, 67 propósitos portadores de glaucoma congênito primário, sendo 34 do sexo masculino e 33 do sexo feminino, com idades variando de 5 meses a 24 anos e 3 meses (Figura 1). Foram anotados, ainda, os dados de exame oftalmológico constantes nos prontuários desses indivíduos, dos quais 2 eram acompanhados no Instituto Penido Burnier em Campinas, SP, 21 no setor de Glaucoma do Ambulatório de Oftalmologia do Hospital de Clínicas da UNICAMP, e 44 no setor de Glaucoma da Disciplina de Oftalmologia da Escola Paulista de Medicina em São Paulo, SP. Dentre eles, 59 (88,1%) eram caucasóides e 8 (11,9%) negróides.

Visto que não há consenso na literatura médica quanto à existência de uma base fisiopatológica comum à megalocórnea, ao glaucoma congênito de manifestação precoce e ao de manifestação tardia ou juvenil, considerou-se como glaucoma congênito primário todo glaucoma congênito de manifestação precoce, macrocorneal ou oftálmico não associado a outras malformações congênitas oculares ou extra-oculares, tais como aniridia, esclerocórnea, anomalias de Axenfeld, Rieger e Peter, uveíte fetal, fibroplasia retrolental, síndromes de Marfan, Weill-Marchesani, Rubinstein-Taybi, Pierre-Robin, retinoblastoma, facomatoses, aberrações cromossômicas e erros inatos do metabolismo.

Os dados anamnésticos foram obtidos, na maior parte das vezes, da mãe do paciente glaucomatoso, e, em alguns casos, de seu pai ou responsável, ou ainda do próprio paciente adulto. A anamnese incluiu a

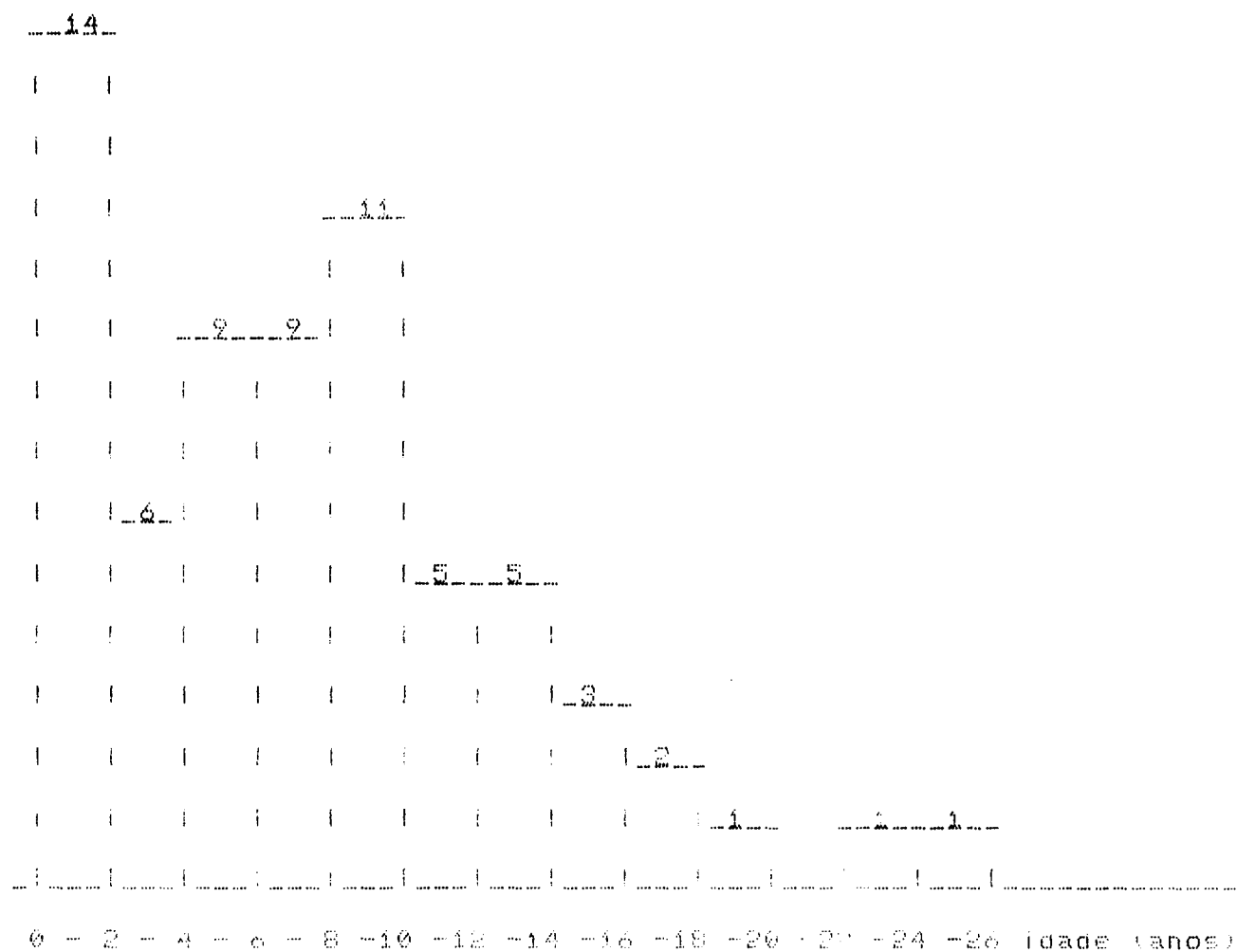


Figura 1 – Representação gráfica da distribuição, segundo a idade, dos 67 portadores de GCP estudados no presente trabalho.

identificação do paciente e de seus genitores, seus antecedentes gestacionais e de parto, e os antecedentes familiares. Buscou-se, ainda, a idade de início dos sinais de glaucoma, tais como olhos grandes ou diferença de tamanho entre os olhos, turvação da córnea, fotofobia e lacrimejamento.

O exame físico dos pacientes e o interrogatório acerca de seus antecedentes pessoais permitiram afastar os casos de glaucoma associados a malformações extra-oculares. Os dados de exame oftalmológico contidos em cada prontuário permitiram, por sua vez, afastar aqueles casos associados a outras malformações oculares congênitas. Sempre que possível, nos casos familiares foram examinados os outros portadores de GCP e/ou anotados seus dados de exame oftalmológico. Quando estes não estavam disponíveis, foram consideradas as informações dos familiares sobre o sexo desses outros indivíduos buftálmicos e seu grau de parentesco com o propósito. O protocolo utilizado na realização deste trabalho encontra-se no Apêndice 1.

## 2.2 VARIÁVEIS ANALISADAS

Foram analisadas neste trabalho as seguintes variáveis:

- qualitativas: sexo, raça, época de início das manifestações, lateralidade e simetria da doença, recorrência familiar, consanguinidade entre os genitores, duração da gestação (a termo ou pré-termo), intercorrências gestacionais, enfermidades crônicas maternas, exposição a radiações ionizantes durante a gestação, uso de vitaminas e outros medicamentos, e tabagismo durante a gestação;
- quantitativas: idades paterna e materna ao nascimento.

## 2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Após uma caracterização da casuística, os portadores de GCP foram separados nos seguintes subgrupos:

- segundo o sexo do propositos;
- segundo a recorrência familiar da anomalia (casos isolados e familiares);
- segundo a existência ou não de consanguinidade entre os genitores;
- segundo a lateralidade e simetria da doença (se bilateral e simétrico, com buphalmia e hipertensão em ambos os olhos, ou então unilateral ou assimétrico, ou seja, com diferença de expressão entre os olhos);
- e segundo a época de início das manifestações de glaucoma (se já ao nascimento ou após o nascimento).

As proporções observadas das variáveis qualitativas em estudo foram comparadas nesses subgrupos pelo teste do  $\chi^2$ , ou, quando necessário, pelo teste exato de Fisher. Da mesma forma, a comparação de resultados obtidos na presente amostra com aqueles observados em outros trabalhos referentes a portadores de GCP foi feita pelo cálculo do  $\chi^2$  em tabelas 2 x N (Bergueiman, 1988).

As idades paterna e materna ao nascimento foram comparadas nos subgrupos acima mencionados por meio do teste não-paramétrico de Mann-Whitney, ou teste "U" (Roscoe, 1975). Uma dessas variáveis quantitativas, a idade materna ao nascimento, pôde ainda ser tratada como qualitativa por meio de uma subdivisão em classes, e comparada pelos testes acima mencionados.

## 2.4 ANÁLISE DE SEGREGAÇÃO

Foram realizadas análises complexas de segregação, por meio de programas computacionais baseados nos princípios descritos por Norton (1982b). Essas análises foram feitas pelo Prof. Henrique Krieger, do Departamento de Genética da Fundação Instituto Oswaldo Cruz, e colocaram à prova a hipótese de que, em nosso meio, o GCP é herdado de forma autossômica recessiva monogênica. Considerou-se, para tanto, as diferentes probabilidades de averiguação ( $0 \leq \tilde{u} \leq 1$ ), e a existência ( $x > 0$ ) ou não ( $x = 0$ ) de casos esporádicos entre os casos isolados.

### 3. RESULTADOS

#### 3.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

A distribuição das 67 genealogias averiguadas por meio de um propósito portador de GCP segundo o sexo e a recorrência familiar da doença pode ser observada na Tabela II.

---

Tabela II - Distribuição de 67 famílias de portadores de GCP segundo o sexo e a recorrência familiar da doença.

|                                                                                       | n   | Razão de sexo | $\chi^2$ (GL=1) |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------|-----------------|
| Casos isolados                                                                        | 49  | 1,04          | 0,02            |
| Propósitos pertencentes a famílias                                                    |     |               |                 |
| com recorrência de GCP                                                                | 18  | 1,00          | 0,00            |
| Subtotal                                                                              | 67  | 1,03          | 0,01            |
| Casos de GCP nas famílias com recorrência dessa anomalia<br>(excluindo os propósitos) | 34  | 1,00          | 0,00            |
| Total de portadores de GCP na amostra                                                 | 101 | 1,02          | 0,01            |

---

As idades paterna e materna ao nascimento do propósito foram, em média, de 30,2 e 26,4 anos, com desvio padrão de 7,4 e 6,5 anos, respectivamente.



Nas Figuras 2 e 3 encontra-se a representação gráfica da distribuição das idades paterna e materna ao nascimento do propósito. A distribuição da idade materna (Figura 3) sugere bimodalidade, encontrando-se a antimoda aos 33 anos. Partindo-se dessa premissa, é possível separar as genitoras dos portadores de GCP em duas classes ("A" e "B") segundo sua idade ao nascimento do propósito. Na classe "A" encontram-se as mais jovens, e a antimoda está incluída na classe "B". Entre as mães existem, portanto, 56 indivíduos na classe "A" e 11 na "B". A divisão em classes permitiu tratar esse caráter contínuo como qualitativo durante a análise estatística deste trabalho.

Na Tabela III encontram-se os dados referentes à lateralidade e simetria da doença, época de início de suas manifestações, consanguinidade entre os genitores e recorrência familiar na amostra estudada no presente trabalho. A Tabela IV indica a existência ou não de consanguinidade entre os genitores do propósito nos casos familiares e especifica o grau de parentesco entre este e os outros indivíduos afetados na família. No Apêndice 2 encontra-se a representação gráfica dessas genealogias.

Como pode ser observado na Tabela IV, em 2 das 18 famílias a recorrência se deu na linha vertical: no caso 31 encontramos mãe e filha afetadas e no caso 58 pai e 2 filhos portadores de GCP. Em ambos os casos o genitor afetado não era consanguíneo de seu cônjuge, porém no caso 58 ambos são provenientes de uma mesma cidade no interior de Minas Gerais, região essa com alta taxa de endocruzamento (Salzano e Freire-Maia, 1967). Somente nos casos 24 e 54 não havia parentes em primeiro grau do propósito entre os outros indivíduos buftálmicos existentes na genealogia.

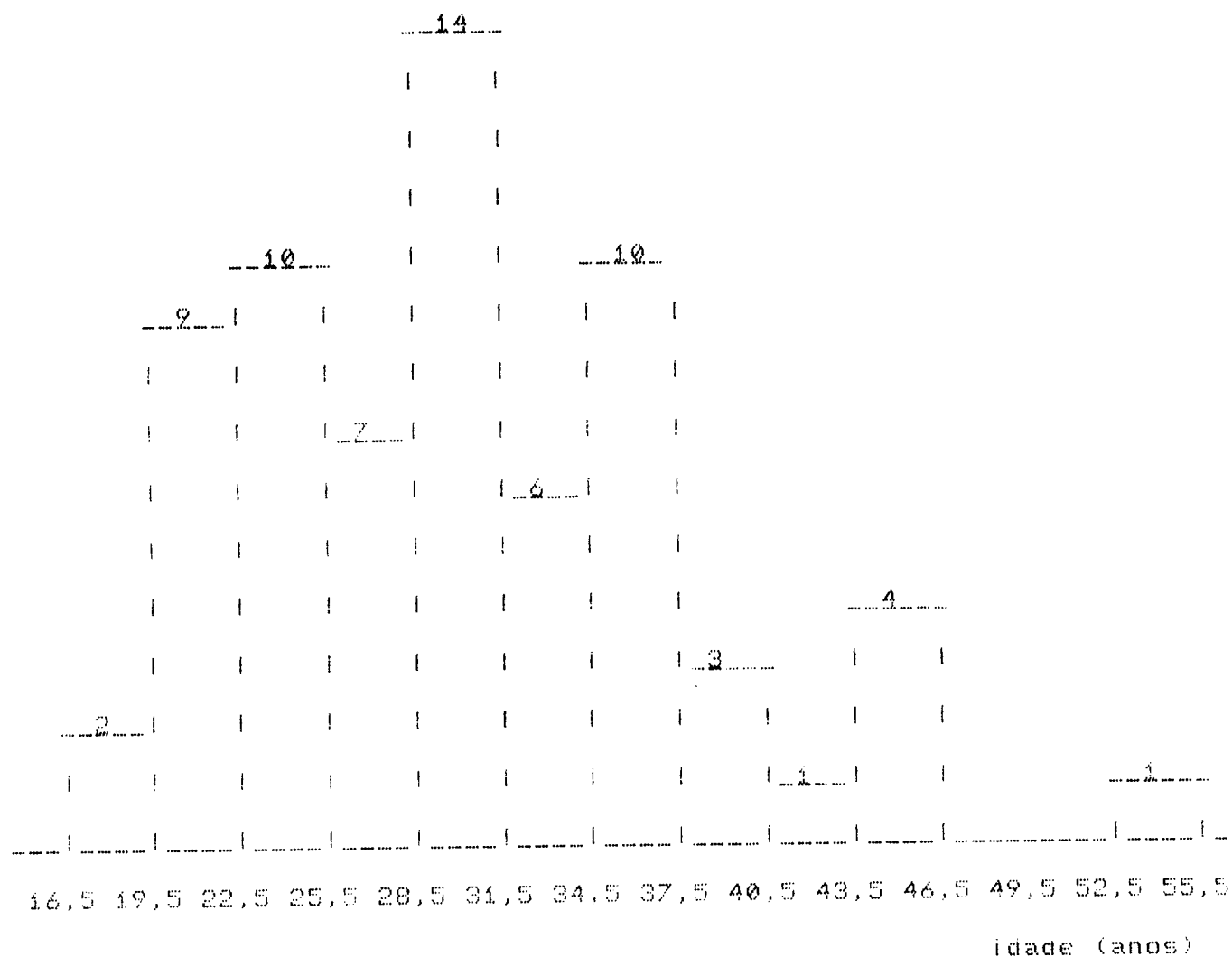


Figura 2 - Representação gráfica da distribuição da idade paterna ao nascimento do propósito.

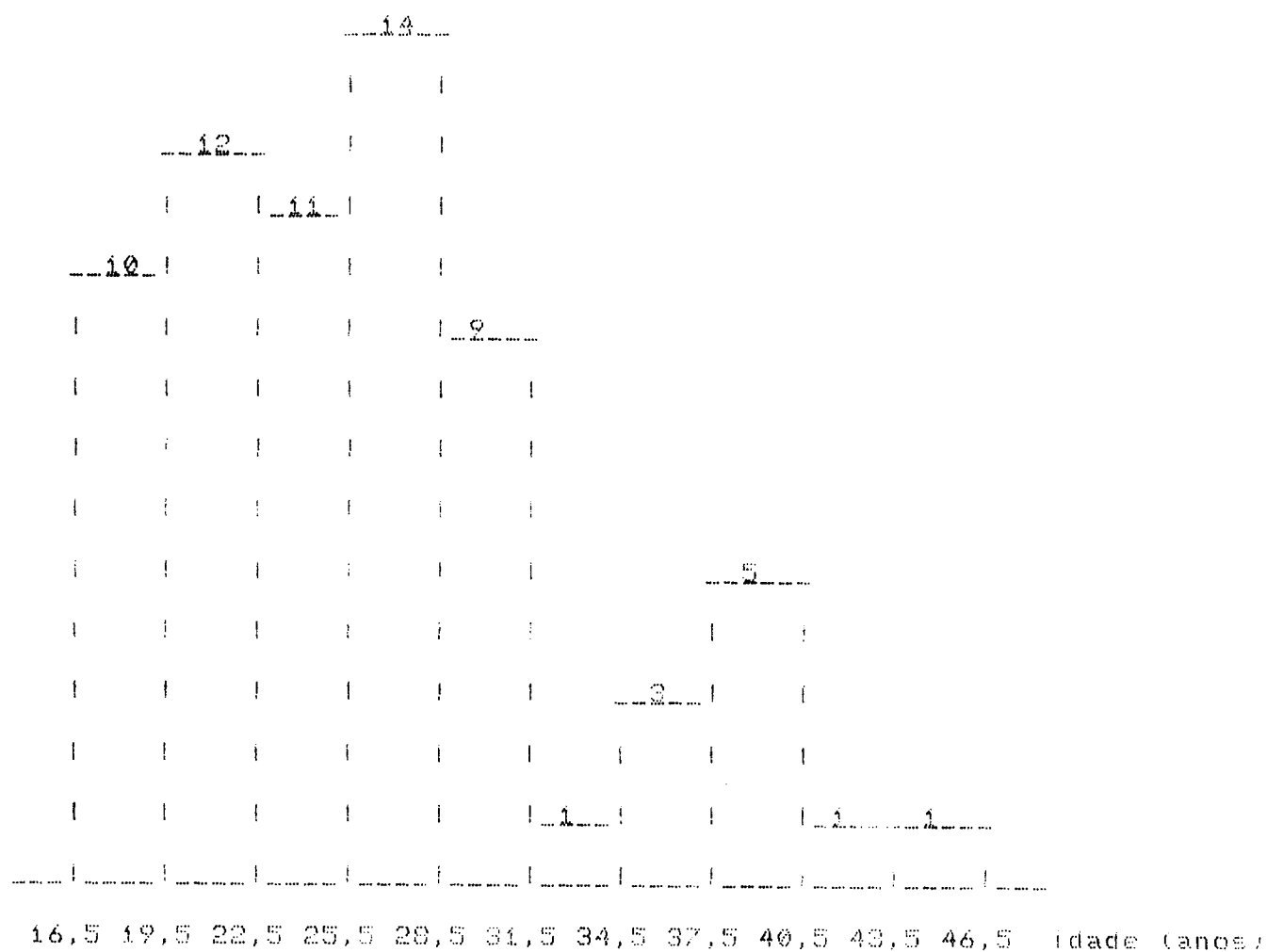


Figura 3 - Representação gráfica da distribuição da idade materna ao nascimento do propósito.

Tabela III - Principais características da amostra de portadores de GCP examinados no presente trabalho.

| CARACTERÍSTICA                            | N  | %    | OBSERVAÇÕES                                                                                                                                |
|-------------------------------------------|----|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Lateralidade e simetria</b>            |    |      |                                                                                                                                            |
| bilaterais e simétricos                   | 48 | 71,6 | -                                                                                                                                          |
| unilaterais e/ou assimétricos             | 19 | 28,4 | 1 GC frustro + olho normal<br>15 GCP + olho normal ou com dados insuficientes<br>2 GCP + megalocórnea<br>1 GCP + GC de manifestação tardia |
| total                                     | 67 |      |                                                                                                                                            |
| <b>Surgimento dos sinais</b>              |    |      |                                                                                                                                            |
| ao nascimento                             | 50 | 79,4 | Em 4 pacientes buftálmicos                                                                                                                 |
| primeiro ano de vida                      | 10 | 20,6 | oligossintomáticos nos quais o diagnóstico foi tardio não foi possível precisar a época de instalação da doença.                           |
| total                                     | 60 |      |                                                                                                                                            |
| <b>Consanguinidade entre os genitores</b> |    |      |                                                                                                                                            |
| -                                         | 52 | 77,6 | -                                                                                                                                          |
| +                                         | 15 | 22,4 | 8 casais de primos 1o.grau                                                                                                                 |

(continua)

Tabela III (continuação)

| CARACTERÍSTICA       | N  | %    | OBSERVAÇÕES                                |
|----------------------|----|------|--------------------------------------------|
|                      |    |      | 4 casais de primos 2o.grau                 |
|                      |    |      | 1 casal de irmãos                          |
|                      |    |      | 2 casais com grau de parentesco indefinido |
| total                | 67 |      |                                            |
| Recorrência familiar |    |      |                                            |
| casos isolados       | 49 | 73,1 | Vide Tabela IV e Apêndice 2                |
| casos familiares     | 18 | 26,9 |                                            |
| total                | 67 |      |                                            |

Na Tabela IV observa-se, ainda, que em 8 das 12 famílias com recorrência de GCP (44,4%) os genitores dos propósitos eram consanguíneos. Além disso, em outras 4 o casal era natural de uma mesma pequena localidade no interior do país, em regiões com alta frequência de endocruzamento (casos 27, 29 e 57, e caso 58 - já citado).

Em 10 desses casos familiares foi possível obter dados de exame oftalmológico dos familiares portadores da mesma anomalia ocular. Nos casos 18, 27, 29, 31, 38 e 43 tanto os propósitos quanto seus irmãos apresentavam GCP bilateral (no caso 43 não há dados a respeito das primas em primeiro grau). Nos outros 4 casos havia diferenças na expressão da anomalia entre os membros da família, como pode ser observado na Tabela V. É interessante assinalar ainda que no caso 29 foi realizada gonioscopia da genitora, que revelou persistência de ligamento pectíneo na quase totalidade do ângulo iridocorneal em ambos os olhos, com apenas algumas áreas livres, sem que houvesse elevação da PIO.

Finalmente, na Tabela VI encontram-se os dados referentes aos antecedentes gestacionais dos pacientes examinados no presente trabalho.

### 3.2 COMPARAÇÃO DE MÉDIAS E PROPORÇÕES NOS DIFERENTES SUBGRUPOS

As médias e proporções observadas nos diferentes subgrupos (segundo o sexo, a recorrência familiar, a consanguinidade entre os genitores, a lateralidade e simetria da doença e a época de início de suas manifestações) encontram-se nos Apêndices 3 e 4, e foram comparadas pelos testes exato de Fisher, do  $\chi^2$  e de Mann-Whitney.

A média da idade paterna ao nascimento do propósito foi significativamente maior entre os pacientes do sexo feminino (32,1 anos)

quando comparados aos do sexo masculino (28,4 anos), enquanto que a média da idade materna ao nascimento do propósito foi significativamente maior entre os casos familiares (29,1 anos) quando comparados aos isolados (25,4 anos) ( $t = 2,20$  e  $2,39$ , respectivamente;  $t$  crítico =  $1,96$ ).

Observou-se associação significativa entre a recorrência familiar de GCP e o início das manifestações clínicas ao nascimento ( $P = 0,027$ ), à expressão bilateral da doença ( $P = 0,019$ ) e à existência de consanguinidade entre os genitores ( $\chi^2$  (corrigido) =  $5,27$ ;  $GL=1$ ;  $P = 0,022$ ). Por sua vez, a consanguinidade entre os genitores também está associada à presença de manifestações da doença ao nascimento ( $P = 0,050$ ).

Comparando-se os casos bilaterais com os unilaterais ou assimétricos, observou-se associação significativa entre esses últimos e a existência de enfermidades crônicas maternas ( $P = 0,011$ ) e de tabagismo durante a gestação ( $\chi^2$  (corrigido) =  $4,58$ ;  $GL=1$ ;  $P = 0,032$ ).

### 3.3 ANÁLISE DE SEGREGAÇÃO

Uma análise inicial dos dados mostrou que a irmandade do caso no. 52 não parece pertencer à mesma distribuição que as demais. De fato, embora ela seja gerada por um casal consanguíneo, a existência de 5 afetados entre os 10 irmãos indica uma provável herança dominante, e a retirada dessa irmandade fez com que a hipótese de herança autossômica recessiva, que inicialmente havia sido rejeitada, pudesse ser aceita plenamente.

Na verdade, tanto o modelo de herança autossômica recessiva que considera que os casos isolados incluem uma determinada proporção de casos esporádicos ( $x > 0$ ) quanto aquele que considera a inexistência de

casos esporádicos ( $x=0$ ) se adaptaram otimamente aos dados [para diversos valores de  $\tilde{w}$ , quando  $x>0$   $0,81028 \leq q \leq 0,87207$  e  $16,26 \leq \chi^2$  corrigido (GL=16)  $\leq 16,65$ , e quando  $x=0$   $0,81693 \leq q \leq 0,88889$  e  $16,84 \leq \chi^2$  corrigido (GL=16)  $\leq 16,95$ ].

Do ponto de vista estatístico, o modelo que considera  $x=0$  é melhor e mais econômico, já que se baseia somente no parâmetro  $q$  (probabilidade de segregação de indivíduos não afetados, que nos casos de herança autossômica recessiva é 0,75). Nesse modelo, a averiguação múltipla com  $\tilde{w}=0,05$  foi a que melhor se ajustou aos dados.



---

Tabela IV - Dados acerca da existência de consanguinidade entre os genitores dos propósitos pertencentes a famílias com recorrência de GCP e especificação do grau de parentesco entre este e os outros indivíduos afetados na família.

CONSANGUINIDADE

| CASO No. | SEXO | ENTRE OS GENITORES | PARENTES AFETADOS                                  |
|----------|------|--------------------|----------------------------------------------------|
| 1        | M    | +                  | 2 irmãos                                           |
| 2        | F    | +                  | irmã                                               |
| 13       | M    | -                  | irmão                                              |
| 18       | F    | +                  | irmã                                               |
| 24       | M    | +                  | tio e tia paternos, bisavô paterno                 |
| 27       | M    | -                  | irmã                                               |
| 29       | F    | -                  | irmão                                              |
| 31       | F    | -                  | mãe                                                |
| 38       | M    | -                  | irmã                                               |
| 42       | M    | -                  | irmão                                              |
| 43       | F    | +                  | irmã, 3 primas em 1o. grau pat.                    |
| 52       | F    | +                  | irmão e 3 irmãs                                    |
| 54       | M    | +                  | 1 prima e 2 primos em 3o. grau maternos e paternos |
| 57       | F    | -                  | 2 irmãos, prima em 2o. grau mat.                   |
| 58       | M    | -                  | irmão, pai                                         |
| 63       | M    | +                  | 2 irmãs                                            |
| 65       | F    | -                  | 2 irmãs                                            |
| 66       | F    | -                  | irmão                                              |

---

-----

Tabela V - Especificação das diferenças na expressão do glaucoma congênito observadas em 4 famílias.

| PROPÓSITO |      |                                 | FAMILIARES |            |                                           |
|-----------|------|---------------------------------|------------|------------|-------------------------------------------|
| CASO No.  | SEXO | GRAU DE                         | SEXO       | PARENTESCO | GRAU DE                                   |
|           |      | EXPRESSÃO                       |            |            | EXPRESSÃO                                 |
| 1         | M    | GCP bilateral                   | M          | irmão      | GCP bilateral                             |
|           |      |                                 | M          | irmão      | GC frustrado bilat.                       |
| 2         | F    | GCP bilateral                   | F          | irmã       | Glaucoma Congênito<br>+Aniridia bilateral |
| 13        | M    | GCP unilat. E/<br>olho D normal | M          | irmão      | GCP bilateral                             |
| 65        | F    | GCP bilateral                   | F          | irmã       | GC frustrado bilat.                       |
|           |      |                                 | F          | irmã       | GC de manifestação<br>tardia bilateral    |

-----

Tabela VI - Dados gestacionais dos portadores de glaucoma congênito examinados no presente trabalho.

| DADO GESTACIONAL                    | N/TOTAL | %    | OBSERVAÇÕES                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------|---------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Duração da gestação                 |         |      |                                                                                                                                                                                                                                      |
| a termo                             | 59/64   | 92,2 |                                                                                                                                                                                                                                      |
| pré-termo                           | 5/64    | 7,8  |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Intercorrências gestacionais        |         |      |                                                                                                                                                                                                                                      |
| hiperemese gravídica                | 15/66   | 22,7 | Considerou-se como hiperemese gravídica a exacerbação dos vômitos em intensidade e/ou duração.                                                                                                                                       |
| quadro gripal                       | 5/62    | 8,1  |                                                                                                                                                                                                                                      |
| infecção do trato urinário          | 5/62    | 8,1  |                                                                                                                                                                                                                                      |
| metrorragia                         | 3/66    | 4,5  |                                                                                                                                                                                                                                      |
| processo febril                     | 2/66    | 3,0  |                                                                                                                                                                                                                                      |
| hipertensão arterial própria        |         |      |                                                                                                                                                                                                                                      |
| da gestação                         | 2/66    | 3,0  |                                                                                                                                                                                                                                      |
| desnutrição acentuada               | 2/66    | 3,0  |                                                                                                                                                                                                                                      |
| "alergia" cutânea                   | 1/62    | 1,6  |                                                                                                                                                                                                                                      |
| pneumonia                           | 1/62    | 1,6  |                                                                                                                                                                                                                                      |
| faringite                           | 1/62    | 1,6  |                                                                                                                                                                                                                                      |
| hipotensão acentuada                | 1/66    | 1,5  |                                                                                                                                                                                                                                      |
| convulsões                          | 1/66    | 1,5  |                                                                                                                                                                                                                                      |
| rotura prematura da bolsa           | 1/66    | 1,5  |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Enfermidades crônicas maternas      |         |      |                                                                                                                                                                                                                                      |
| -                                   | 54/64   | 84,4 | 3 casos de asma brônquica, 2 de hipertensão arterial sistêmica, além de cardiopatia não especificada, epilepsia, anemia, artrite reumatóide e úlcera péptica (1 caso cada).                                                          |
| +                                   | 10/64   | 15,6 |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Exposição a radiações ionizantes    |         |      |                                                                                                                                                                                                                                      |
| -                                   | 58/61   | 95,1 |                                                                                                                                                                                                                                      |
| +                                   | 3/61    | 4,9  |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Ingestão de vitaminas               |         |      |                                                                                                                                                                                                                                      |
| -                                   | 21/60   | 35,0 |                                                                                                                                                                                                                                      |
| +                                   | 39/60   | 65,0 |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Ingestão de ao menos um medicamento |         |      |                                                                                                                                                                                                                                      |
| -                                   | 28/62   | 45,2 | Anti-eméticos (16/60), antibióticos (8/60), analgésicos (5/60), anti-concepcionais orais (4/62), além de outros (8/61), entre os quais encontram-se anti-ácidos, anti-hipertensivos, anti-alérgicos e inibidores de parto prematuro. |
| +                                   | 34/62   | 54,8 |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Tabagismo                           |         |      |                                                                                                                                                                                                                                      |
| -                                   | 47/64   | 73,4 |                                                                                                                                                                                                                                      |
| +                                   | 17/64   | 26,6 |                                                                                                                                                                                                                                      |

#### 4. DISCUSSÃO

O sexo do indivíduo portador de GCP, a recorrência familiar dessa anomalia, a consanguinidade entre os genitores do propósito, a época de início das manifestações de glaucoma e a lateralidade e simetria da doença são variáveis passíveis de serem comparadas entre o presente trabalho e outros encontrados na literatura pertinente.

Na amostra aqui estudada, de modo semelhante ao observado em outras obtidas no Brasil e em várias partes do mundo, a razão de sexo entre os casos familiares não se desviou significativamente da unidade (Tabelas I e II). Na verdade, só é observado um excesso de indivíduos do sexo masculino entre os casos familiares quando se analisa o total de amostras (Tabela I). Por outro lado, quando foi analisado o total de casos (isolados e familiares), não se observou o excesso de indivíduos do sexo masculino encontrado em populações européias ou de ascendência européia (Tabelas I e II).

Dentre as três outras amostras brasileiras, somente a de Maciel (1986) mostra um excesso de pacientes do sexo masculino, e quando a essas três amostras soma-se aquela estudada no presente trabalho, encontra-se, no total de amostras brasileiras, uma razão de sexo de 0,93, valor esse que não se desvia significativamente da unidade ( $\chi^2 = 0,40$ ; GL=1;  $P > 0,05$ ). Existe, porém, heterogeneidade entre elas ( $\chi^2 = 10,44$ ; GL=3;  $P < 0,05$ ).

Apesar dessa heterogeneidade, é possível observar que, no Brasil, a distribuição dos portadores de GCP quanto ao sexo assemelha-se à da população cigana da Tchecoslováquia (Tabela I), na qual, como já foi dito anteriormente, essa anomalia é herdada como um caráter autossômico recessivo monogênico.

Nas Tabelas VII, VIII, IX e X os dados observados no presente trabalho referentes, respectivamente, à frequência de casos familiares de GCP, de consanguinidade entre os genitores dos propósitos, de início das manifestações clínicas ao nascimento e de casos bilaterais da doença são comparados aos verificados em outras populações. Nessas tabelas encontram-se agrupadas as amostras européias (incluindo as de ascendência européia, como é o caso da população canadense) e as amostras brasileiras, a fim de que pudessem ser comparadas entre si e com a população cigana da Tchecoslováquia.

Nessas quatro tabelas observa-se homogeneidade entre as amostras européias ou de ascendência européia, o que permite que sejam agrupadas como uma única amostra. Por outro lado, das três tabelas em que há mais de uma amostra brasileira (Tabelas VII, VIII e X) encontra-se heterogeneidade em duas (Tabelas VIII e X). Assim sendo, dentre as amostras brasileiras utilizou-se somente aquela aqui estudada para comparação com as demais.

É interessante salientar que, embora as características do olho contralateral não sejam mencionadas nos trabalhos encontrados na literatura em que foi feita a estimativa da proporção de casos unilaterais, é plausível supor que os casos considerados bilaterais tenham sido aqueles com buftalmia e hipertensão em ambos os olhos. Desse modo, foi possível fazer a comparação da proporção de casos bilaterais observada no presente trabalho com a daqueles encontrados na literatura (Tabela X).

Quanto à época de início das manifestações de glaucoma, este parece ser um dado importante para a distinção da genocópia autossômica recessiva do GCP. De fato, Gencik *et al.* (1982) encontraram uma fre-

-----  
 Tabela VII - Dados referentes à proporção de genealogias com recorrência familiar de GCP no presente trabalho e em outras populações.

| RECORRÊNCIA              |      |             |                      |
|--------------------------|------|-------------|----------------------|
| LOCALIDADE               | N    | FAMILIAL(%) | REFERÊNCIA           |
| Tchecoslováquia          |      |             |                      |
| não-ciganos              | 82   | 5 (6,1)     | Gencik et al. (1980) |
| Holanda                  | 558  | 45 (8,1)    | van der Helm (1963)  |
| Canadá                   | 63   | 6 (9,5)     | Merin e Morin (1972) |
| Copenhague               | 102  | 11 (10,8)   | Westerlund (1947)    |
| França (Médios-Pirineus) |      |             |                      |
| Pirineus)                | 221  | 30 (13,6)   | Briard et al. (1976) |
| Subtotal                 | 1026 | 97 (9,5)*   |                      |
| Brasil                   |      |             |                      |
|                          | 67   | 18 (26,9)   | presente trabalho    |
|                          | 36   | 12 (33,3)   | Taboada-Lopez (1974) |
| Subtotal                 | 103  | 30 (29,1)** |                      |
| Tchecoslováquia          |      |             |                      |
| ciganos                  | 45   | 28 (62,2)   | Gencik et al. (1980) |
| Total                    | 1228 | 159 (12,9)  |                      |

-----  
 $\chi^2 = 6,37; GL=4; P>0,05$      $\chi^2 = 0,47; GL=1; P>0,05$

-----  
 Tabela VIII - Dados referentes à proporção de casais consanguíneos entre os genitores dos propósitos no presente trabalho e em algumas outras populações.

| CASAIS          |     |                   |                      |
|-----------------|-----|-------------------|----------------------|
| LOCALIDADE      | N   | CONSANGUÍNEOS (%) | REFERÊNCIA           |
| Canadá          | 63  | 2 (3,2)           | Merin e Morin (1972) |
| Tchecoslováquia |     |                   |                      |
| não-ciganos     | 82  | 4 (4,9)           | Gencik et al. (1980) |
| Subtotal        | 145 | 6 (4,1)*          |                      |
| Brasil          | 42  | 5 (11,9)          | Maciel (1986)        |
|                 | 67  | 15 (22,4)         | presente trabalho    |
|                 | 36  | 12 (33,3)         | Taboada-Lopez (1974) |
| Subtotal        | 145 | 29 (20,0)**       |                      |
| Total           | 290 | 38 (13,1)         |                      |

-----  
 \*P= 0,47    \*\* $\chi^2$ = 13,46; GL=2; P<0,01

-----

Tabela IX - Dados referentes à proporção de casos de GCP com início das manifestações ao nascimento no presente trabalho e em algumas populações.

| SINTOMATOLOGIA  |     |                   |                      |
|-----------------|-----|-------------------|----------------------|
| LOCALIDADE      | N   | AO NASCIMENTO (%) | REFERÊNCIA           |
| Tchecoslováquia |     |                   |                      |
| não-ciganos     | 83  | 28 (33,7)         | Gencik et al. (1982) |
| Holanda         | 359 | 164 (45,7)        | van der Helm (1963)  |
| Subtotal        | 442 | 192 (43,4)*       |                      |
| Brasil          | 63  | 50 (79,4)         | presente trabalho    |
| Tchecoslováquia |     |                   |                      |
| ciganos         | 78  | 64 (82,1)         | Gencik et al. (1982) |
| Total           | 583 | 306 (52,5)        |                      |

-----

\* $\chi^2$  (corrigido) = 3,39; GL=1; P>0,05



-----

Tabela X - Dados referentes à proporção de casos bilaterais de GCP no presente trabalho e em algumas outras populações.

| CASOS             |      |                |                           |
|-------------------|------|----------------|---------------------------|
| LOCALIDADE        | N    | BILATERAIS (%) | REFERÊNCIA                |
| Copenhague        | 98   | 72 (73,5)      | Westerlund, 1947          |
| Tchecoslováquia   |      |                |                           |
| não-ciganos       | 87   | 64 (73,6)      | Gencik et al. (1980)      |
| Holanda           | 630  | 475 (75,4)     | van der Helm (1963)       |
| França            |      |                |                           |
| (Médios Pirineus) | 177  | 141 (79,7)     | Briard et al. (1976)      |
| Subtotal          | 992  | 752 (75,8)*    |                           |
| Brasil            |      |                |                           |
|                   | 67   | 48 (71,6)      | presente trabalho         |
|                   | 111  | 95 (85,6)      | Carvalho e Calixto (1970) |
| Subtotal          | 178  | 143 (80,3)**   |                           |
| Tchecoslováquia   |      |                |                           |
| ciganos           | 118  | 118 (100)      | Gencik et al. (1980)      |
| Total             | 1288 | 1013 (78,6)    |                           |

-----

\* $\chi^2 = 2,28$ ; GL=3;  $P > 0,05$     \*\* $\chi^2$  (corrigido) = 4,30; GL=1;  $P < 0,05$

quência significativamente maior de manifestações ao nascimento entre os ciganos da Tchecoslováquia quando comparados aos não ciganos e a um conjunto de amostras obtidas de estudos encontrados na literatura pertinente.

Na amostra estudada neste trabalho, as proporções de casos familiares, de casais consanguíneos entre os genitores dos propósitos e de casos com manifestações de glaucoma ao nascimento (Tabelas VII, VIII e IX) são significativamente maiores que no conjunto de amostras européias ou de ascendência européia ( $\chi^2 = 20,25$ ; GL=1;  $P < 0,05$ ;  $\chi^2 = 17,10$ ; GL=1;  $P < 0,05$ ; e  $\chi^2 = 28,50$ ; GL=1;  $P < 0,05$ , respectivamente). Somente no que se refere à proporção de casos bilaterais (Tabela X) existe semelhança entre a amostra aqui estudada e as européias ( $\chi^2 = 0,59$ ; GL=1;  $P > 0,05$ ).

Por outro lado, na amostra de ciganos da Tchecoslováquia as proporções de casos familiares e de casos bilaterais (Tabelas VII e X) são significativamente maiores que na amostra estudada no presente trabalho ( $\chi^2 = 13,90$ ; GL=1;  $P < 0,05$  e  $P < 0,001$ , respectivamente). Existe, no entanto, semelhança entre ambas no que se refere à proporção de casos com manifestações ao nascimento (Tabela IX) ( $\chi^2 = 0,162$ ;  $P > 0,05$ ). Quanto à frequência de casais consanguíneos entre os genitores dos propósitos, dado esse que não é encontrado nos trabalhos referentes à população cigana da Tchecoslováquia (Tabela VIII), é possível supor que nas 45 genealogias estudadas naquela população ela seja semelhante à frequência de irmandades geradas por casais consanguíneos (40,8%) (Gencik et al., 1980). Se assim for, não haverá diferença significativa entre aquela amostra e a estudada neste trabalho ( $\chi^2$ (corrigido) = 3,21; GL=1;  $P > 0,05$ ).

Em suma, a amostra aqui estudada ocupa uma posição intermediária entre as européias ou de ascendência européia e a população cigana da Tchecoslováquia no que se refere à recorrência familiar, assemelha-se a essa última em suas altas taxas de consanguinidade e de manifestações de glaucoma ao nascimento, e dela difere, juntamente com as primeiras, pela presença de unilateralidade em cerca de 1/4 dos casos.

Logicamente, tanto as comparações aqui realizadas quanto aquelas feitas por Gencik *et al.* (1982) são passíveis de crítica, uma vez que o fato de haver homogeneidade entre as amostras européias ou de ascendência européia não significa, necessariamente, que os mecanismos de herança do GCP sejam os mesmos em todas elas. Além disso, uma vez que a população cigana da Tchecoslováquia constitui um isolado genético, a genocópia autossômica recessiva ali encontrada pode não existir em outras populações.

Pela análise de segregação realizada, é possível afirmar que a herança autossômica recessiva é a principal etiologia do GCP em nosso meio. Quanto aos casos esporádicos, os dados obtidos neste trabalho se ajustam tanto ao modelo que considera sua existência ( $x > 0$ ) quanto àquele que descarta essa possibilidade ( $x = 0$ ). A maior confiabilidade desse último modelo — faz com que não haja razões estatísticas para cogitar dessa heterogeneidade. No entanto, pudemos observar que a recorrência do GCP não se dá de forma aleatória, mas sim que costuma poupar, de modo significativo, os casos unilaterais ou assimétricos e com manifestações <sup>após</sup> o nascimento. Essas indicações clínicas de heterogeneidade permitem supor, portanto, que o modelo que considera  $x > 0$  seja o que mais fielmente retrata a segregação do GCP em nosso meio.

Um dado que reforça os resultados da análise de segregação sobre a predominância do padrão de herança autossômica recessiva em nosso meio é o de que, mesmo sem poder incluir os dois casais com grau de parentesco indefinido, foi possível estimar o coeficiente médio de endocruzamento da amostra (F) como sendo de 0,013, ou seja, 6,5 vezes maior que o valor médio de F no Brasil, que é de 0,002, segundo Salzano e Freire-Maia (1967).

O encontro, neste trabalho, de dois casos de transmissão de GCP na linha vertical, permite supor que, em nosso meio, o GCP também possa ser herdado como um caráter autossômico dominante, como foi também sugerido pela análise de segregação. Esse modo de herança, no entanto, seria a exceção, e não a regra, como sugere Jerndal (1983). Não se pode descartar, ainda, a possibilidade de que esses casos se devam a pseudodominância. Já no caso 29, em que a genitora apresentava disgenesia do ângulo iridocorneal com PIO normal, o modo de herança mais provável parece ser o autossômico dominante com expressividade variável.

Nas famílias especificadas na Tabela V, foram encontradas diferenças na expressão de glaucoma congênito entre seus membros. Chama a atenção, inicialmente, a existência de aniridia bilateral (o que caracterizaria um glaucoma secundário) na irmã de uma portadora de glaucoma congênito primário. É possível imaginar que seja coincidência a presença de GCP e aniridia num mesmo indivíduo, que numa mesma família haja coincidido um caso de GCP e outro de glaucoma secundário a aniridia, ou, finalmente, que haja variabilidade na expressão de uma anomalia do ângulo iridocorneal na qual somente os casos de maior gravidade apresentam aniridia. Nesse último caso, essa anomalia poderia ser considerada uma das genocópias do GCP.

Observando as demais famílias relacionadas na Tabela V e os casos unilaterais ou assimétricos descritos na Tabela III é plausível supor que ao menos uma das etiologias (genéticas ou não) do GCP seja de expressividade variável. Essa variabilidade na expressão da doença pode ser observada entre indivíduos de uma mesma família, ou mesmo entre os dois olhos de um mesmo indivíduo. Desse modo, um dos olhos pode ser totalmente poupado, em um ou ambos os olhos pode haver um restabelecimento espontâneo dos níveis pressóricos normais, ou, ainda, a hipertensão pode surgir somente após alguns anos de vida.

De fato, o encontro de anomalias do ângulo iridocorneal semelhantes às do GCP em portadores de glaucoma congênito de manifestação tardia ou juvenil (Jernal, 1968) reforça a idéia de que haja expressividade variável do GCP quanto à época de início da hipertensão ocular, e que, como sugere Jernndal (1983), ambos devam ser considerados como uma única entidade nosológica.

Os casos de glaucoma unilateral estudados por Walton (1979), em que o olho considerado normal apresentava aumento considerável do diâmetro de córnea, assim como os dois casos unilaterais constantes da Tabela III, em que o outro olho também apresentava megalocórnea, podem, logicamente, ser interpretados como coincidência de duas anomalias no mesmo indivíduo. Parece mais plausível, porém, supor que a megalocórnea seja uma forma frustra do GCP, isto é, que seja decorrente de uma regularização da PIO após um período de hipertensão ocular que não tenha sido suficiente para determinar estrias de Descemet nem escavação da papila, mas somente a dilatação do segmento anterior do olho.

Reforçando essa hipótese, que pode ser válida tanto para casos de GCP em um dos olhos e megalocórnea no outro quanto para casos de Megalocórnea bilateral, está o encontro de anomalias do ângulo iridocorneal semelhantes à do GCP nos olhos com aumento do diâmetro de córnea dos pacientes de Walton (1979), acima citados, e em pacientes com Megalocórnea (Chandler e Grant, 1980), assim como a indicação, para os portadores dessa anomalia, de acompanhamento cuidadoso devido à possibilidade de que, no futuro, estabeleça-se um quadro de hipertensão ocular (Shaffer e Weiss, 1970).

Os limites entre glaucoma congênito frustro e Megalocórnea parecem ser, na verdade, bastante tênues. De fato, basta que seja observada uma estria de Descemet para que, apesar de visão, PIO, gonioscopia e papila óptica normais, a Megalocórnea seja descartada e o diagnóstico seja o de um glaucoma congênito frustro ou abortivo. É interessante assinalar, porém, que as estrias de Descemet, embora sejam condições suficientes para caracterizar uma hipertensão passada, não são condições necessárias, já que estavam presentes em somente cerca de 50% dos olhos com PIO elevada e bftalmia estudados por Walton (1979). Além disso, a escavação de papila pode não estar presente numa fase inicial de hipertensão ocular. Nada impede, portanto, que também em casos de glaucoma congênito frustro não se encontrem essas provas de hipertensão passada, e que, com isso, sejam rotulados como Megalocórnea.

A aceitação de que os casos de Megalocórnea correspondam a formas frustras do GCP poderia ajudar a explicar o desvio da razão de sexo, geralmente associado a um excesso de casos isolados, entre os portadores dessa anomalia em algumas populações (Tabelas I e VII). De fato, é possível imaginar que a entidade que hoje denominamos Megalocórnea se-

ja uma genocópia do GCP que mais comumente determine uma hipertensão ocular tão passageira que possa deixar, como única sequela, uma dilatação do segmento anterior do olho. Se a persistência dessa hipertensão, levando a um quadro característico de GCP, for um evento raro nessa genocópia, os poucos casos que surgissem seriam assinalados, geralmente, como casos isolados de GCP. Além disso, como a Megalocórnea é considerada uma anomalia de herança recessiva ligada ao cromossomo X, esses indivíduos seriam predominantemente do sexo masculino.

O encontro de uma idade materna ao nascimento do propósito significativamente maior entre os casos familiares que entre os isolados pode se dever ao fato de que, nos casos com mais de um afetado na irmandade, o propósito é, com frequência, o indivíduo mais jovem (Apêndice 2). Esperaríamos, no entanto, pelo fato de haver correlação positiva (0,70) e significativa ( $P < 0,001$ ) entre a idade materna e a paterna, que também essa última fosse maior entre os casos familiares. Também é difícil interpretar o aumento da idade paterna ao nascimento das propositas. A idade paterna mais avançada costuma estar associada a um aumento da taxa de mutações dominantes (Jones et al., 1970). No caso, é possível especular acerca do surgimento de mutações dominantes ligadas ao cromossomo X nos gametas masculinos, que somente se manifestariam em indivíduos do sexo feminino. Logicamente, um ou ambos os achados acerca da idade dos genitores ao nascimento do propósito podem ser fortuitos.

O encontro de associação significativa entre a recorrência familiar do GCP e a consanguinidade entre os genitores confirma observação anterior (Maciel, 1986). Por sua vez, a associação observada entre recorrência e manifestações ao nascimento, assim como entre recorrência

e bilateralidade indicam que ambas as variáveis devam ser levadas em conta, juntamente com a consanguinidade entre os genitores, para estimativa do risco de repetição dessa anomalia na família, uma vez que, embora tudo indique que o modo de herança autossômico recessivo predomina em nosso meio, parece haver uma determinada fração de casos esporádicos. Desse modo, ao invés de fazer uso de riscos empíricos de recorrência no aconselhamento genético (Briard et al., 1976; Morton, 1982), casos que se apresentem com essas características clínicas deveriam ser considerados como de alto risco de repetição na irmandade (25%), principalmente se houver ainda consanguinidade entre os genitores. É interessante assinalar que, dos 15 propósitos filhos de consanguíneos, 14 eram casos bilaterais que se manifestaram ao nascimento.

Por outro lado, portadores de GCP gerados por casais não-consanguíneos, cuja doença se manifestasse após o nascimento e de forma unilateral seriam aqueles cuja irmandade estaria, aparentemente, sob o menor risco de recorrência dessa anomalia. De fato, não se observaram outros portadores de GCP nas famílias dos 6 propósitos desta amostra que apresentavam essas características. No único caso unilateral e familiar encontrado neste trabalho (caso 13), cujos pais não eram consanguíneos, havia manifestações congênitas de glaucoma. Assim sendo, embora seja necessário reunir um maior número de casos para estimar o risco empírico de recorrência familiar em situações como essas, pode-se prever que ele seja muito baixo. É plausível imaginar que nesses casos a influência de fatores ambientes seja preponderante sobre a de fatores genéticos na determinação da doença. De fato, os casos unilaterais ou assimétricos, que não estão associados a recorrência familiar, são justamente aqueles em que se observa, com frequência signi-



ficativamente maior, a existência de enfermidades crônicas maternas e de tabagismo durante a gestação. Requer-se, logicamente, estudos mais amplos antes de se afirmar que tais fatores ambientes estejam, de fato, implicados na gênese de uma determinada fração dos casos de GCP.

Dentre os dados gestacionais relacionados na Tabela VI, chama a atenção a alta frequência de hiperemese gravídica, que na população geral ocorre em 0,5 a 1% das gestações (Friedberg e Hochuli, 1974; Jeffcoate e Bain, 1985). Entretanto, essa elevada frequência deve ser encarada com cautela, visto que numa amostra de 60 parturientes do Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher (CAISM) 22% relataram vômitos exacerbados na gestação (Sanchez, 1988).

Muito embora a análise dos casos de buftalmia e hipertensão forneça alguns dados importantes para o aconselhamento genético, essa anomalia exige um estudo mais amplo e aprofundado. Se, como sugere Jerndal (1983), os pesquisadores passarem a considerar a disgenesia do ângulo iridocorneal como a anomalia básica no glaucoma disgenético, será possível deixar de avaliar somente a ponta do "iceberg", como vem sendo feito ao se levar em conta somente os casos com buftalmia e hipertensão. É possível considerar que casos de Megalocórnea e de glaucoma congênito de manifestação tardia ou juvenil façam parte do leque de manifestações desse glaucoma disgenético e que devam, como tal, ser estudados em conjunto.

De extrema importância para o estudo dessa anomalia parece ser, ainda, o estudo gonioscópico dos genitores e irmãos dos indivíduos afetados. Desse modo, seria possível estudar a distribuição da disgenesia do ângulo iridocorneal nessas famílias e, com base nesses estudos, ampliar os conhecimentos acerca da distribuição hereditária desse caráter.

## 5. CONCLUSÕES

- a) O Glaucoma Congênito Primário (GCP), que é uma entidade genética heterogênea, também se mostra heterogêneo em seus aspectos clínicos.
- b) Em nosso meio, a herança autossômica recessiva predomina sobre as demais etiologias do GCP.
- c) Casos de GCP gerados por casais consanguíneos, que se manifestem ao nascimento e de forma bilateral e simétrica deveriam ser considerados como de alto risco de recorrência na irmandade (25%).
- d) Casos de GCP gerados por casais não consanguíneos, que se manifestem após o nascimento e de forma unilateral ou assimétrica deveriam ser considerados como os de mais baixo risco de recorrência na irmandade, havendo necessidade de estudos mais amplos para a estimativa de um valor empírico para esse risco.
- e) Existem indicações de que fatores ambientes, tais como o tabagismo e a existência de enfermidades crônicas maternas, possam estar envolvidos na determinação do GCP, indicações essas que merecem uma investigação mais aprofundada para sua confirmação.
- f) Há várias indicações de que casos de Megalocórnea, glaucoma congênito de manifestação tardia ou juvenil e GCP correspondam a diferentes formas de expressão de uma mesma anomalia básica do ângulo iridocorneal, donde a necessidade de que venham a ser estudados em conjunto.
- g) O glaucoma disgenético, como deveria passar a ser chamado o GCP e as demais formas de expressão dessa doença, oferece ainda, por sua heterogeneidade, um vasto campo de estudo para geneticistas e oftalmologistas.

## 6. RESUMO

O Glaucoma Congênito Primário (GCP) é uma entidade genética heterogênea, geralmente considerada distinta da Megalocórnea e do glaucoma congênito de manifestação tardia ou juvenil. A fim de detectar indicações da heterogeneidade genética do GCP a nível clínico, foram examinados 67 portadores dessa anomalia, dos quais se obtiveram dados anamnésticos e de exame oftalmológico. Os resultados da análise de segregação, bem como a alta frequência de consanguinidade observada nessa amostra, indicam que o padrão de herança autossômico recessivo predomina entre nossos pacientes. A associação significativa encontrada entre a recorrência familiar do GCP e a existência de consanguinidade entre os genitores, o início das manifestações ao nascimento e a bilateralidade e simetria da doença indica que os casos que manifestem essas três características sejam considerados de alto risco de recorrência na irmandade, enquanto que aqueles em que nenhuma dessas características é observada devam ser considerados os de mais baixo risco. A existência de megalocórnea ou de glaucoma congênito de manifestação tardia ou juvenil em um dos olhos do portador de GCP ou em outros membros da família sugere fortemente que essas entidades nosológicas correspondam a diferentes formas de expressão de uma mesma anomalia básica do ângulo iridocorneal, indicando que devam ser analisadas em conjunto. Estudos aprofundados do glaucoma congênito se fazem necessários, portanto, para elucidação de seus diversos aspectos genéticos e clínicos.

## 7. ABSTRACT

Primary Congenital Glaucoma (PCG) is a heterogeneous genetic entity which is usually considered distinct from Megalocornea and congenital glaucoma of late or juvenile onset. History and ophthalmological data were obtained from 67 PCG cases in order to find out indications of the genetic heterogeneity of this disease at the clinical level. The results obtained from a complex segregation analysis, as well as the high frequency of parental consanguinity in this sample, indicate that the autosomal recessive pattern of inheritance predominate among our patients. A high recurrence risk is expected to the sibs of PCG cases with parental consanguinity, onset of the disease at birth and bilateral and symmetrical involvement, while those which exhibit none of these features seem to be at the lowest risk of having affected sibs. Since megalocornea and congenital glaucoma of late or juvenile onset can be found in the other eye of a PCG patient or in other individuals in the same family, these diseases appear to be manifestations of the same basic abnormality of the iridocorneal angle. Hence, they should be analyzed together with PCG. Comprehensive studies of congenital glaucoma are thus necessary to elucidate its clinical and genetical peculiarities.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARSOUM-HOMSY, M. e CHEVRETTE, L. - Incidence and prognosis of childhood glaucoma. A study of 63 cases. *Ophthalmology* 23:1323-1327, 1986.
- BEIGUELMAN, B. e PRADO, D. - Recessive Juvenile glaucoma. *J. Genet. Hum.* 12:53-54, 1963.
- BEIGUELMAN, B. - *Curso prático de Bioestatística*, Revista Brasileira de Genética, Ribeirão Preto, 1988.
- BONAITI, C.; DEMENAI, F.; BRIARD, M.L. e FEINGOLD, J. - Consanguinity in multifactorial inheritance: application to data on congenital glaucoma. *Hum. Hered.* 28:361-371, 1978.
- BRIARD, M.L.; FEINGOLD, J.; KAPLAN, J.; BONAITI, C.; ARON, J.J.; BLANCK, M.F.; DELTHIL, S. e FREZAL, J. - Genetique du glaucome congenital: une etude portant sur 231 cas. *J. Genet. Hum.* 24:107-123, 1976.
- CARVALHO, C.A. e CALIXTO, N. - Semiologia do glaucoma congênito. *Rev. Brasil. Oftal.* 22:7-93, 1970.
- CHANDLER, P.A. e GRANT, W.M. - Glaucoma, Lea and Febiger, Philadelphia, 1980. apud de Luise e Anderson, 1983 (op.cit)
- DEMENAI, F. - Further analysis of familial transmission of congenital glaucoma. *Am. J. Hum. Genet.* 35:1156-1160, 1983.
- DEMENAI, F.; BONAITI, C.; BRIARD, M.L.; FEINGOLD, J. e FRÉZAL, J. - Congenital glaucoma: genetic models. *Hum. Genet.* 46:305-317, 1979.
- DEMENAI, F.; ELSTON, R.C.; BONAITI, C.; BRIARD, M.L.; KAPLAN, E.B. e NAMBOODIRI, K.K. - Segregation analysis of congenital glaucoma: approach by two different models. *J. Hum. Genet.* 33:300-306, 1981.

- DUKE-ELDER, S. - Normal and abnormal development: congenital deformities. In: *System of Ophthalmology* v.III, t.2, C.V. Mosby Co., St. Louis, 1964.
- EDWARDS, J.H. - The simulation of mendelism. *Acta Genet. (Basel)* 10: 63-70, 1960. apud BRIARD, M.L. et al., 1976 (op.cit.)
- FERÁK, V.; GENCIK, A. e GENCIKOVÁ, A. - Population genetic aspects of primary congenital glaucoma. II. Fitness, parental consanguinity, founder effect. *Hum. Genet.* 61:198-200, 1982.
- FRANÇOIS, J. - *L'hérédité en ophtalmologie*, ps.246-255, Masson, Paris, 1958.
- FRANÇOIS, J. - Congenital glaucoma and its inheritance. *Ophthalmologica (Basel)* 181:61-73, 1980.
- FRIEDBERG, V. e HOCHULI, E. - Enfermedades específicas del embarazo. In: KAESER, O.; FRIEDBERG, V.; OBER, K.G.; THOMSEN, K. e ZANDER, J. - *Ginecología e Obstetricia Tomo III Embarazo e Parto*, Salvat Editores, Barcelona, 1974.
- GENCIK, A.; GENCIKOVÁ, A. e FERÁK, V. - Population genetic aspects of primary congenital glaucoma. I. Incidence, prevalence, gene frequency and age of onset. *Hum. Genet.* 61:193-197, 1982.
- GENCIK, A.; GENCIKOVÁ, A. e GERINEC, A. - Genetic heterogeneity of congenital glaucoma. *Clin. Genet.* 17:241-248, 1980.
- GENCIK, A.; KÁDASI, L.; GENCIKOVÁ, A. e GERINEC, A. - Notes on the genetics of congenital glaucoma. *Ophthalmologica (Basel)* 179:209-213, 1979.
- van der HELM, F.G.M. - Hydrophthalmia and its treatment: a general study based on 630 cases. In: *The Netherlands Bibliotheca Ophthalmologica*, 61, Karger, Basel, 1963.

- JEFFCOATE, W.J. e BAIN, C. - Recurrent pregnancy-induced thyrotoxicosis presenting as hyperemesis gravidarum. Case report. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 22:413-415, 1985.
- JERNDAL, T. - Familial congenital glaucoma with dominant heredity. *Acta Ophthalmol. (Kbh)* 46:153-161, 1968.
- JERNDAL, T. - Congenital glaucoma due to dominant goniodysgenesis. A new concept of the heredity of glaucoma. *Am. J. Hum. Genet.* 35: 645-651, 1983.
- JONES, K.L.; SMITH, D.W.; HARVEY, M.A.S.; HALL, B.D. e QUAN, L. - Older paternal age and fresh gene mutation: data on additional disorders. *J. Pediatr.* 86:84-88, 1975.
- KLUYSKENS, J. - Le glaucome congénital. *Bull. Soc. belge Ophth.* 24:1, 1950. apud JERNDAL, T., 1968 (op.cit.)
- de LUISE, V.P. e ANDERSON, D.R. - Primary infantile glaucoma (congenital glaucoma). *Surv. Ophthalmol.* 28(1):1-19, 1983.
- MACIEL, A.T. - Glaucoma Congênito Primário: uma entidade genética heterogênea. Tese de Mestrado, Instituto de Biologia, UNICAMP, 1986.
- McKUSICK, V.A. - *Mendelian Inheritance in Man: Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked phenotypes.*, 7a. edição, The Johns Hopkins University Press, Baltimore and London, 1986.
- MERIN, S. e MORIN, D. - Heredity of congenital glaucoma. *Brit. J. Ophthalmol.* 56:414-417, 1972.
- MORTON, N.E. - Heterogeneity in nonsyndromal congenital glaucoma. *Am. J. Med. Genet.* 12:97-102, 1982a.
- MORTON, N.E. - Segregation and linkage analysis. In: *Human Genetics Part B: Medical Aspects* pg 3-14, Alan R. Liss Inc., Nova Iorque, 1982b.

- OPPEL, O. - Beziehungen Makro(megalo)kornea und Buphthalmus. Klin. Mbl. Augenheilk. 131:819-823. 1957. apud van der HELM, F.G.M., 1963 (op.cit.)
- PARÉ, A. - Dix lixres de chirurgie. Paris, 1573. apud DUKE-ELDER, S., 1964 (op.cit.)
- ROBIN, A.L.; QUIGLEY, H.A.; POLLACK, I.P.; MAUMENEE, A.E. e MAUMENEE, I.H. - An analysis of visual acuity, visual fields, and disk cupping in childhood glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 88:847-858, 1979.
- ROSCOE, J.T. - Fundamental Research Statistics for the Behavioral Sciences, 2a. edição, Holt, Rinehart e Winston, Nova Iorque, 1975.
- SALZANO, P.H. e FREIRE-MAIA, N. - Populações Brasileiras, Editora da Universidade de São Paulo, 1967.
- SAMPAOLESI, R. - Glaucoma. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1974.
- SANCHEZ, V.E. - Comunicação pessoal, 1988.
- SCHAFFER, R.N. e WEISS, D.I. - The congenital and pediatric glaucomas, C.V. Mosby, St. Louis, 1970. apud de LUISE e ANDERSON, 1983, (op.cit.)
- SCHWEITZER, N.M.J. - Comunicação pessoal a van der HELM, 1963 (op.cit.)
- SIMON, J.M. - Glaucomas--Hipertensiones oculares. Editorial J.I.M.S., Barcelona, 1973.
- SMITH, C.A.B. - Methodology in human genetics. Amer. J. Hum. Genet. 13:128-136, 1961.
- TABOADA-LOPEZ, J.M.G. - Aspectos genéticos do glaucoma infantil primário. Tese, Depto. de Biologia, Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, 1974.



WALTON, D. - Primary congenital glaucoma: a study of the anterior segment abnormalities. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 77:746-748, 1979.

WESTERLUND, E. - Clinical and genetic studies on the primary glaucoma diseases. Tese. (*Opera ex domo biologiae hereditariae humanae Universitatis Hafniensis* 12) Munksgaard, Copenhagen, 1947.

APÊNDICE I - Protocolo utilizado no atendimento dos portadores de GCP.  
PROTOCOLO No. \_\_\_\_\_

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ I.P.B.( ) UNICAMP( ) EPM( ) ficha no. \_\_\_\_\_

IDENTIFICAÇÃO

Nome \_\_\_\_\_ Idade \_\_\_\_\_ DN \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
Sexo (M) (F) Cor \_\_\_\_\_ Natural de \_\_\_\_\_  
Pai \_\_\_\_\_ Idade \_\_\_\_\_ Cor \_\_\_\_\_  
Natural de \_\_\_\_\_ Profissão \_\_\_\_\_  
Mãe \_\_\_\_\_ Idade \_\_\_\_\_ Cor \_\_\_\_\_  
Natural de \_\_\_\_\_ Profissão \_\_\_\_\_  
Endereço \_\_\_\_\_  
Fone \_\_\_\_\_

DADOS GESTACIONAIS E ANTECEDENTES MATERNOS E PATERNOS

Intercorrências gestacionais: não | sim | hemorragia( ) processo febril( ) \_\_\_\_\_ hiperemese( ) hipertensão( ) hipotensão grave( ) \_\_\_\_\_

Duração da gestação: \_\_\_\_\_ m

Enfermidades agudas: não | sim | \_\_\_\_\_

Enfermidades crônicas: não | sim | \_\_\_\_\_

Radiações ionizantes: não | mãe | pai | \_\_\_\_\_

Fatores químicos: não | vitaminas | anti-eméticos | analgésicos | antibióticos | outros | \_\_\_\_\_

fumo \_\_\_\_\_ cigarros/dia \_\_\_\_\_

Engravidou na vigência de anticoncepcionais: não | sim | \_\_\_\_\_

PARTO E DADOS DO RECÉM-NASCIDO

Tipo de parto: \_\_\_\_\_ Apresentação \_\_\_\_\_ Sinais de sofrimento fetal: não | sim | mecônio( ) cianose generalizada( ) choro \_\_\_\_\_ sucção \_\_\_\_\_ tônus \_\_\_\_\_ Icterícia: não | sim | nas primeiras 24h( ) 48h( ) após 48h( ) fototerapia( ) exsanguíneotransfusão( ) febre( ) convulsões( ) Apgar \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_ Estat. \_\_\_\_\_ PC \_\_\_\_\_

ANTECEDENTES PESSOAIS

DNPM: normal | atrasado | sorriso social \_\_\_\_\_ m firmou cabeça \_\_\_\_\_ m sentou com apoio \_\_\_\_\_ m sem apoio \_\_\_\_\_ m andou \_\_\_\_\_ m palavra \_\_\_\_\_ m frases \_\_\_\_\_ m  
Época de aparecimento dos primeiros sintomas de glaucoma: ao nascimento | aos \_\_\_\_\_ m Cirurgias anteriores: não | sim | \_\_\_\_\_

Antecedentes morbidos: ndn( ) patologias de cabeça e pescoço( ) cardiovascular( ) pulmonares( ) TGI( ) TGU( ) SNC( ) \_\_\_\_\_

ANTECEDENTES FAMILIAIS

Caso semelhante na família: não | sim | grau de parentesco: \_\_\_\_\_  
Amaurose: não | sim | grau de parentesco: \_\_\_\_\_  
Consanguinidade entre os pais: não | sim | tipo: \_\_\_\_\_ f= \_\_\_\_\_

IRMANDADE

|                           |                             |                     |
|---------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Ordem na irmandade: _____ | Mãe G _____ P _____ A _____ | Filhos vivos: _____ |
| 01                        | 08                          |                     |
| 02                        | 09                          |                     |
| 03                        | 10                          |                     |
| 04                        | 11                          |                     |
| 05                        | 12                          |                     |
| 06                        | 13                          |                     |
| 07                        | 14                          |                     |

## GENEALOGIA

## EXAME FÍSICO

Estatura\_\_\_\_cm Peso\_\_\_\_g PC\_\_\_\_cm DICI\_\_\_\_cm DICE\_\_\_\_cm  
crânio e face\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ pescoço, tórax e coluna\_\_\_\_\_

abdome\_\_\_\_\_

MMSS\_\_\_\_\_

MMII\_\_\_\_\_

Genitália externa\_\_\_\_\_

TCS, musculatura, pele e anexos\_\_\_\_\_

Exame neurológico:\_\_\_\_\_

## EXAME OFTALMOLÓGICO

Glaucoma congênito unilateral (D) (E) bilateral()

PIO D\_\_\_\_\_mmHg  
E\_\_\_\_\_mmHg às\_\_\_\_h sem medicação() sob uso de\_\_\_\_\_

Diâmetro de córnea: D\_\_\_\_\_mm E\_\_\_\_\_mm

Gonioscopia: persistência de pectíneo parcial (D) (E) total (D) (E)

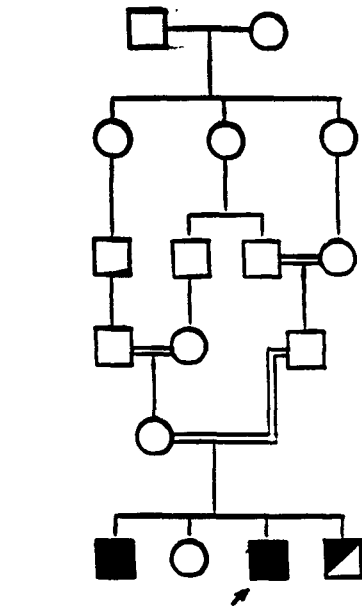
aplasia do sistema reticular (D) (E) fibrose (D) (E) Outros:\_\_\_\_\_

Obs.:\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

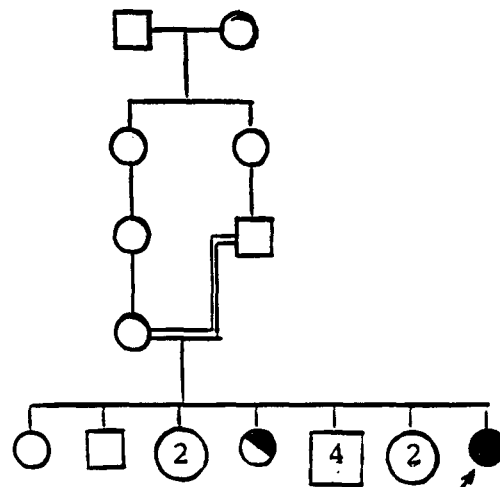
Apêndice 2 - Representação gráfica das genealogias com recorrência familiar de GCP estudadas no presente trabalho.

Caso 1



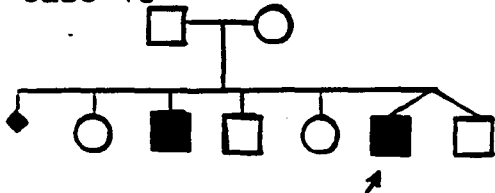
◻ = Glaucoma Congênito Frustrado

Caso 2

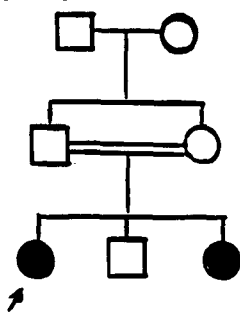


◐ = Glaucoma Congênito + Aniridia

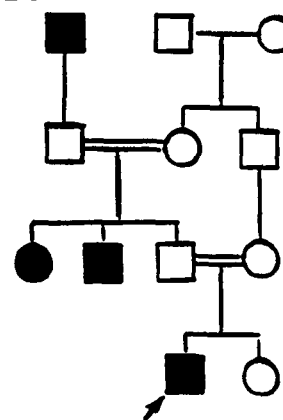
Caso 13



Caso 18

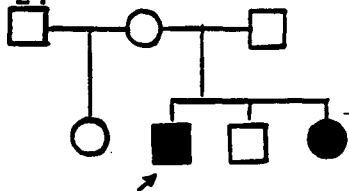


Caso 24

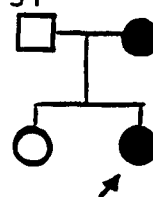


# Apêndice 2 (continuação)

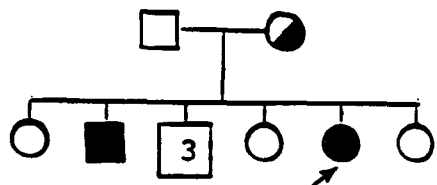
Caso 27



Caso 31

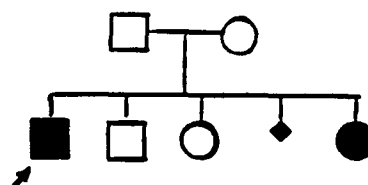


Caso 29

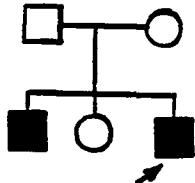


◐ = Disgenesia do ângulo iridocorneal  
bilateral com PIO normal

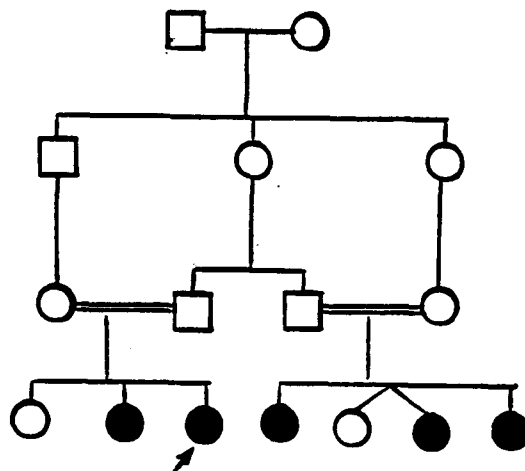
Caso 38



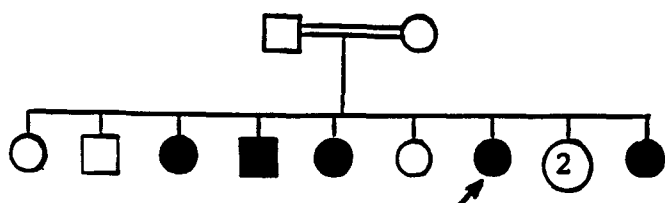
Caso 42



Caso 43

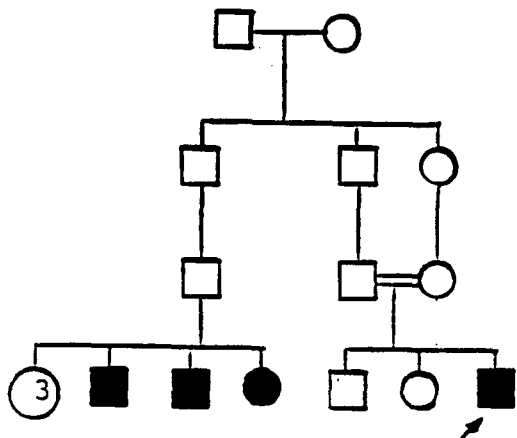


Caso 52

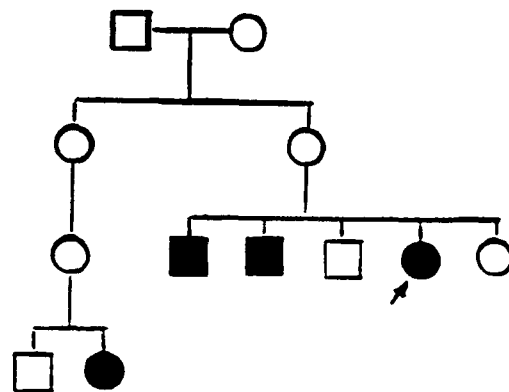


# Apêndice 2 (continuação)

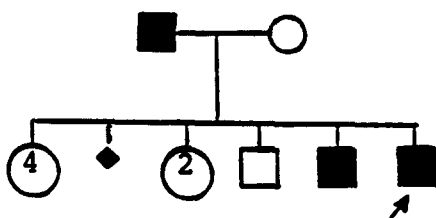
Caso 54



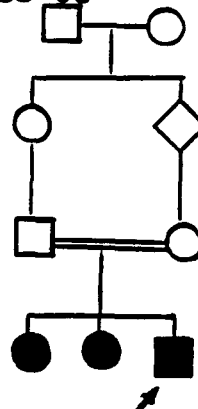
Caso 57



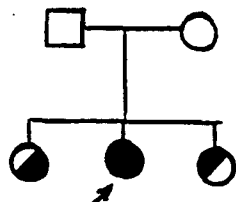
Caso 58



Caso 63

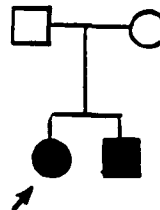


Caso 65



● = Glaucoma Congênito de  
 Manifestação Tardia  
 ● = Glaucoma Congênito  
 Frustrado

Caso 66



**Apêndice 3 - Distribuição das médias de idade paterna e materna ao nascimento do propósito portador de GCP nos diferentes subgrupos estudados.**

|                                      | N  | IDADE PATERNA<br>AO NASCIMENTO |      | IDADE MATERNA<br>AO NASCIMENTO |      |
|--------------------------------------|----|--------------------------------|------|--------------------------------|------|
|                                      |    | $\bar{x}$                      | s(x) | $\bar{x}$                      | s(x) |
| TOTAL DA AMOSTRA                     | 67 | 30,2                           | 7,4  | 26,4                           | 6,5  |
| SEXO                                 |    |                                |      |                                |      |
| Masculino                            | 34 | 28,4                           | 7,0  | 25,4                           | 6,2  |
| Feminino                             | 33 | 32,1                           | 7,4  | 27,5                           | 6,8  |
| RECORRÊNCIA FAMILIAL                 |    |                                |      |                                |      |
| -                                    | 49 | 29,3                           | 7,0  | 25,4                           | 6,3  |
| +                                    | 18 | 32,7                           | 8,1  | 29,1                           | 6,4  |
| CONSANGUINIDADE                      |    |                                |      |                                |      |
| -                                    | 52 | 30,2                           | 7,9  | 26,4                           | 6,5  |
| +                                    | 15 | 30,2                           | 5,9  | 26,5                           | 6,8  |
| LATERALIDADE E SIMETRIA              |    |                                |      |                                |      |
| bilateral e simétrico                | 48 | 30,6                           | 7,2  | 26,2                           | 6,2  |
| unilateral e/ou assimétrico          | 19 | 29,3                           | 8,2  | 26,8                           | 7,4  |
| ÉPOCA DE INÍCIO DAS<br>MANIFESTAÇÕES |    |                                |      |                                |      |
| ao nascimento                        | 50 | 31,0                           | 7,6  | 27,3                           | 7,1  |
| após o nascimento                    | 13 | 28,5                           | 7,1  | 23,4                           | 3,6  |

Apêndice 4 - Proporções observadas das variáveis qualitativas referentes aos portadores de Glaucoma Congênito Primário.5

| VARIÁVEIS               | TOTAL DA AMOSTRA | SEXO<br>M | RECORRÊNCIA FAMILIAL<br>+ | CONSANGUI-<br>NIDADE<br>+ | LATERALIDADE E SIMETRIA<br>bilat. e sim. | ÉPOCA DE APARECIMENTO<br>DOS PRIMEIROS SINTOMAS<br>ao nascimento |
|-------------------------|------------------|-----------|---------------------------|---------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Sexo                    |                  |           |                           |                           |                                          |                                                                  |
| masculino               | 34               | -         | -                         | -                         | -                                        | -                                                                |
| feminino                | 33               | -         | -                         | -                         | -                                        | -                                                                |
| Raça                    |                  |           |                           |                           |                                          |                                                                  |
| caucasóide              | 59               | 28/59     | 17/59                     | 14/59                     | 44/59                                    | 44/56                                                            |
| negróide                | 8                | 6/8       | 1/8                       | 1/8                       | 4/8                                      | 6/7                                                              |
| Sintomas                |                  |           |                           |                           |                                          |                                                                  |
| ao nascimento           | 50               | 23/50     | 16/50                     | 14/50                     | 39/50                                    | -                                                                |
| após nascim.            | 13               | 8/13      | 0/13                      | 0/13                      | 7/13                                     | -                                                                |
| Recorr. familiar        |                  |           |                           |                           |                                          |                                                                  |
| -                       | 49               | 25/49     | -                         | -                         | -                                        | -                                                                |
| +                       | 18               | 9/18      | -                         | -                         | -                                        | -                                                                |
| Consanguinidade         |                  |           |                           |                           |                                          |                                                                  |
| -                       | 52               | 27/52     | 10/52                     | -                         | -                                        | -                                                                |
| +                       | 15               | 7/15      | 8/15                      | -                         | -                                        | -                                                                |
| Lateralidade e simetria |                  |           |                           |                           |                                          |                                                                  |
| bilateral e simétrico   | 48               | 21/48     | 17/48                     | 14/48                     | -                                        | -                                                                |
| unilateral e/ou assim.  | 19               | 13/19     | 1/19                      | 1/19                      | -                                        | -                                                                |
| Interc. gestacionais    |                  |           |                           |                           |                                          |                                                                  |
| -                       | 34               | 18/34     | 10/34                     | 9/34                      | 28/34                                    | 27/33                                                            |
| +                       | 32               | 16/32     | 7/32                      | 5/32                      | 19/32                                    | 22/29                                                            |
| Duração da gestação     |                  |           |                           |                           |                                          |                                                                  |
| termo                   | 59               | 30/59     | 14/59                     | 12/59                     | 43/59                                    | 42/55                                                            |
| pré-termo               | 5                | 3/5       | 1/5                       | 1/5                       | 2/5                                      | 5/5                                                              |
| Enfermidades agudas     |                  |           |                           |                           |                                          |                                                                  |
| -                       | 49               | 24/49     | 12/49                     | 11/49                     | 38/49                                    | 36/46                                                            |
| +                       | 13               | 9/13      | 2/13                      | 2/13                      | 5/13                                     | 9/12                                                             |
| Enfermidades crônicas   |                  |           |                           |                           |                                          |                                                                  |
| -                       | 54               | 27/54     | 13/54                     | 12/54                     | 42/54                                    | 42/52                                                            |
| +                       | 10               | 6/10      | 2/10                      | 1/10                      | 3/10                                     | 5/8                                                              |
| Radiações ionizantes    |                  |           |                           |                           |                                          |                                                                  |
| -                       | 58               | 30/58     | 13/58                     | 11/58                     | 41/58                                    | 42/54                                                            |
| +                       | 3                | 2/3       | 1/3                       | 1/3                       | 2/3                                      | 2/3                                                              |
| Vitaminas               |                  |           |                           |                           |                                          |                                                                  |
| -                       | 21               | 9/21      | 5/21                      | 3/21                      | 14/21                                    | 17/20                                                            |
| +                       | 39               | 22/39     | 9/39                      | 8/39                      | 27/39                                    | 27/36                                                            |
| Anti-eméticos           |                  |           |                           |                           |                                          |                                                                  |
| -                       | 44               | 22/44     | 11/44                     | 9/44                      | 29/44                                    | 35/42                                                            |
| +                       | 16               | 9/16      | 3/16                      | 2/16                      | 12/16                                    | 9/14                                                             |
| Analgésicos             |                  |           |                           |                           |                                          |                                                                  |
| -                       | 55               | 30/55     | 13/55                     | 10/55                     | 37/55                                    | 40/51                                                            |
| +                       | 5                | 1/5       | 1/5                       | 1/5                       | 4/5                                      | 4/5                                                              |
| Antibióticos            |                  |           |                           |                           |                                          |                                                                  |
| -                       | 52               | 24/52     | 12/52                     | 11/52                     | 38/52                                    | 38/49                                                            |
| +                       | 8                | 7/8       | 2/8                       | 0/8                       | 3/8                                      | 6/7                                                              |
| Outros medicamentos     |                  |           |                           |                           |                                          |                                                                  |
| -                       | 53               | 29/53     | 14/53                     | 11/53                     | 39/53                                    | 40/49                                                            |
| +                       | 8                | 3/8       | 1/8                       | 1/8                       | 3/8                                      | 5/8                                                              |



Apêndice 4 - (continuação)

| VARIÁVEIS                      | TOTAL DA AMOSTRA | SEXO<br>M | RECORRÊNCIA FAMILIAL<br>+ | CONSANGUI-<br>NIDADE<br>+ | LATERALIDADE E SIMETRIA<br>bilat. e sim. | ÉPOCA DE APARECIMENTO<br>DOS PRIMEIROS SINTOMAS<br>ao nascimento |
|--------------------------------|------------------|-----------|---------------------------|---------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Anticoncepc. orais*            |                  |           |                           |                           |                                          |                                                                  |
| -                              | 58               | 28/58     | 14/58                     | 10/58                     | 40/58                                    | 41/54                                                            |
| +                              | 4                | 4/4       | 0/4                       | 2/4                       | 3/4                                      | 4/4                                                              |
| Uso de Medicamentos**          |                  |           |                           |                           |                                          |                                                                  |
| -                              | 28               | 12/28     | 8/28                      | 8/28                      | 21/28                                    | 24/27                                                            |
| +                              | 34               | 21/34     | 7/34                      | 5/34                      | 22/34                                    | 22/31                                                            |
| Fumo                           |                  |           |                           |                           |                                          |                                                                  |
| -                              | 47               | 23/47     | 13/47                     | 11/47                     | 37/47                                    | 38/45                                                            |
| +                              | 17               | 10/17     | 2/17                      | 2/17                      | 8/17                                     | 9/15                                                             |
| Idade materna ao nascimento*** |                  |           |                           |                           |                                          |                                                                  |
| "A"                            | 56               | 30/56     | 13/56                     | 12/56                     | 41/56                                    | 39/52                                                            |
| "B"                            | 11               | 4/11      | 5/11                      | 3/11                      | 7/11                                     | 11/11                                                            |

§ Os totais menores que 67 referem-se a casos com dados incompletos, geralmente aqueles em que o informante não era a mãe do propósito; no caso específico da época de aparecimento dos primeiros sintomas, em 4 pacientes oligossintomáticos não foi possível determinar a idade de início da sintomatologia.

\* Mães que engravidaram em vigência do uso de anticoncepcionais orais.

\*\* Uso de ao menos um medicamento (anti-eméticos, analgésicos, antibióticos, anticoncepcionais orais, e outros).

\*\*\* Variável quantitativa com distribuição bimodal (Figura 3), dividida em duas classes: "A" - mães com 18 a 31 anos - e "B" - mães com 33 a 44 anos à época do nascimento do propósito.