

PATRICK ATADEMOS FELIPE

**NOVAS EVIDÊNCIAS PARA HERANÇA GENÉTICA DA ANOMALIA
SULCO VOCAL**

BOTUCATU

2016

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“Julio de Mesquita Filho”

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

NOVAS EVIDÊNCIAS PARA HERANÇA GENÉTICA DA
ANOMALIA SULCO VOCAL

Mestrando: Patrick Atademos Felipe

Orientador: Prof. Dr. Danilo Moretti-Ferreira

Dissertação apresentada ao Instituto de
Biociências, Campus de Botucatu, UNESP
para obtenção do título de Mestre no
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Biológicas (Genética)

BOTUCATU

2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Felipe, Patrick Atademos.

Novas evidências para herança genética da anomalia sulco vocal / Patrick Atademos Felipe. - Botucatu, 2016

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Danilo Moretti-Ferreira

Capes: 20205007

1. Sulco vocal. 2. Pregas vocais - Anomalias. 3. Anomalias humanas - Etiologia. 4. Genealogia. 5. Hereditariedade. 6. Genética.

Palavras-chave: Etiologia; Genealogias; Herança autossômica dominante; Sulco vocal.

“Quando penso que cheguei ao meu limite

descubro forças para ir além”

(Ayrton Senna)

DEDICATÓRIA

Agradeço, em primeiro, lugar a **Deus**, pela força e coragem durante toda esta longa caminhada.

Aos meus pais, **Jean** e **Maria Inês**, e a minha irmã, **Julie**, por todo amor, apoio, honestidade, conselhos, educação e dedicação que me mostraram e me deram durante todos esses anos e que não mediram esforços para que eu chegasse até essa etapa da minha vida.

A minha esposa Janaina e ao meu filho Miguel pelo amor, carinho, compreensão, fidelidade e companheirismo, sempre me apoiando nos momentos de dificuldades.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” UNESP – Campus Botucatu e a todo corpo docente e funcionários.

Ao Instituto de Biociências de Botucatu, sua direção, corpo docente e funcionários.

Ao Serviço de Aconselhamento Genético

Ao meu orientador Prof. Dr. Danilo Moretti-Ferreira, pelos ensinamentos e amizade por todo apoio e atenção durante a elaboração deste estudo.

À Prof. Dra. Regina Garcia Martins por toda atenção, instrução, disponibilidade e apoio que me proporcionou durante este estudo.

Também aos funcionários do Ambulatório dos Distúrbios da Voz e Foniatria do HC-FMB/Unesp pela sua boa vontade e cooperação.

À Dra. Deise Helena Souza e a Rosana Aparecida Bicudo da Silva pelo apoio e incentivo em todos os momentos.

A todos os pacientes que aceitaram participar deste estudo e às suas famílias pelas informações fornecidas, sua disposição e confiança sem os quais este trabalho não teria sido possível.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	4
1.1. EMBRIOLOGIA E CRESCIMENTO DAS PREGAS VOCAIS	4
1.2. HISTOLOGIA DAS PREGAS VOCAIS	4
1.3. ANATOMIA DA LARINGE E DAS PREGAS VOCAIS	5
1.4. MÚSCULOS E CARTILAGENS	5
1.5. A FONAÇÃO.....	6
2. SULCO VOCAL	7
3. OBJETIVOS	10
4. MATERIAL E MÉTODOS	11
4.1. ÉTICA	11
4.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	11
4.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	11
4.4. CASUÍSTICA	12
5. RESULTADOS	12
5.1. GRUPO AMOSTRAL.....	12
5.2. ANAMNESE GENÉTICO-CLÍNICA	12
5.3. REVISÃO DOS HEREDOGRAMAS DA LITERATURA (FAMÍLIAS JÁ RELATADAS).....	13
<i>Caso 1.....</i>	<i>13</i>
<i>Caso 2.....</i>	<i>13</i>
6. HEREDOGRAMAS CASOS ISOLADOS, PRESENTE ESTUDO.	14
7. HEREDOGRAMAS DE DUAS NOVAS GENEALOGIAS COM SULCO VOCAL: PRESENTE ESTUDO.	22
8. PENETRÂNCIA	23
8.1. CÁLCULO DE PENETRÂNCIA	23
9. DISCUSSÃO	26
10. CONCLUSÃO	27
11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
12. ANEXOS	33
ANEXO 1.....	33
ANEXO 2.....	35
ANEXO 3.....	36
ANEXO 4.....	37

RESUMO

O sulco vocal é uma alteração anatômica da laringe na qual se encontra uma fenda disposta no sentido longitudinal paralelamente à margem livre das pregas vocais. Possui extensão e profundidade variáveis, sendo que quando muito profundo a mucosa adere ao ligamento vocal e aparenta dividir a prega vocal ao meio. Há duas hipóteses discutidas atualmente sobre sua origem: adquirida ou congênita. É possível que ambas co-existam e tenham um papel relacionado. O objetivo deste trabalho foi estudar as genealogias de pacientes diagnosticados com sulco vocal, a partir da premissa que alguns casos são de etiologia genética de herança autossômica dominante.

Foram estudados 20 indivíduos com sulco vocal, pertencente a 18 genealogias. Após a consulta, 14 indivíduos relataram ausência de histórico familiar, sendo classificados como casos isolados, um indivíduo era adotado, enquanto que 5 indivíduos relataram parentes com sinais clínicos indicativos, como a rouquidão da voz. Após a realização do exame de videoralingoscopia, sendo que em 4 membros destas genealogias, foi confirmado a presença de sulco vocal.

Os resultados dos nossos estudos em pacientes com a anomalia do sulco vocal apresentam novas evidências para herança genética em famílias com recorrência de sulco vocal, apoiando a hipótese da etiologia genética ou congênitas desta anomalia, em algumas famílias. Realizando o cálculo de penetrância, considerando a hipótese mais plausível de herança autossômica dominante. Cálculo este que será utilizado para o acompanhamento genético em futuras famílias a serem avaliadas.

Palavras Chaves: sulco vocal, herança autossômica dominante, genealogias, etiologia

ABSTRACT

The sulcus vocalis is an anatomical change in the larynx which is a willing slit in the longitudinal direction parallel to the free margin of the vocal folds. It has breadth and depth variables, and when very deep mucous adheres to the vocal ligament an appears split the vocal fold in half.

There are two hypotheses currently discussed on the origin: congenital or acquired. It is possible that both co-exists and has a related paper. The objective of this work was to study the genealogies of patients diagnosed with vocal sulcus vocalis, from the premise that some cases are genetic etiology autosomal dominant inheritance.

We studied 20 subjects with sulcus vocalis, belonging to 18 genealogies. After the consultation 14 subjects reported no family history, being classified as isolated cases, an individual was adopted, while 5 subjects reported relatives with clinical signs such as hoarseness of the voice. After the examination of videoralingoscobia, and in 4 members of these families, it was confirmed having sulcus vocalis

The results of our studies in patients with sulcus vocalis anomaly present new evidence for genetic inheritance in families with sulcus vocalis recurrence, supporting the hypothesis of genetic or congenital etiology of this abnormality in some families. Performing the calculation of penetrance, considering the most plausible hypothesis of autosomal dominant inheritance. Estimate this to be used for genetic monitoring in future families to be evaluated.

Key Words: sulcus vocalis, autosomal dominant inheritance, genealogies, etiology.

1. Introdução

1.1.Embriologia e crescimento das pregas vocais

Em humanos, dentro de quatro semanas após a fecundação, surgem os primeiros arcos faríngeos. A superfície externa de cada arco faríngeo é constituída por ectoderma e a camada interna, por endoderma. A sua região mediana é mesenquimal, com origem mesodérmica e de cristas neurais. Cada arco faríngeo possui um par de arcos cartilagosos, um par de nervos cranianos e um par de artérias. (MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N, 2008)

As cartilagens dos quarto e sexto arcos se fundem e formam as cartilagens laríngeas, com exceção da epiglote, que é formada a partir do mesênquima da eminência hipobranquial (derivada dos terceiro e quarto arcos). Na 6ª semana, as cartilagens e os músculos da laringe começam a se diferenciar. Ao longo da infância, a laringe vai ocupando uma posição anatômica mais baixa enquanto o ligamento vocal continua a crescer. O ligamento vocal é imaturo quando a criança tem entre 1 a 4 anos de idade. (LE HUCHE, F.; ALLALI, A, 2005)

As dimensões das pregas vocais variam de 6 a 8mm na infância, de 12 a 15mm na puberdade, de 12 a 17mm no adulto do sexo feminino e de 17 a 23mm no adulto do sexo masculino. (PINHO, S, 1998)

1.2.Histologia das pregas vocais

Histologicamente, as pregas vocais humanas estão divididas em três camadas distintas, sendo elas: epitélio, lâmina própria e músculo. O tecido mais superficial (a lâmina própria) foi denominado cobertura e o mais profundo (músculo), corpo. Os tecidos mais superficiais e intermediários determinam o grau da liberdade de movimento. O epitélio das pregas vocais é composto por células escamosas estratificadas. Sua hidratação é realizada através de um mecanismo intrínseco envolvendo canais de sódio, bombas de sódio e potássio. As secreções que formam uma camada de muco sobre a epiderme, fornecendo maior proteção às mesmas, vêm de glândulas localizadas nas bordas das pregas vocais, sendo que não há glândulas dentro do epitélio das pregas vocais (JETTE, M.; THIBEAULT, S, 2011)

A mucosa consiste em epitélio e lâmina própria tornando-se mais rígido à medida que se aproxima do músculo, apresentando assim propriedades mecânicas diferentes e possibilitando uma expressão vocal mais rica. (BEHLAU, M et al., 2001)

1.3. Anatomia da laringe e das pregas vocais

As principais características anatômicas da laringe estão desenvolvidas ao redor do terceiro mês de vida embrionária sendo constituída por: osso hióideo, membrana tireóidea, epiglote, pregas ventriculares (pregas vestibulares ou falsas cordas vocais), pregas ariepiglóticas, ventrículos de Morgani, cartilagens e pregas vocais. (BEHLAU, M et al., 2001)

A laringe é a extremidade superior do tubo traqueal e é formada por cartilagens, conectadas entre si por ligamentos e lâminas de aponeurose, e por músculos recobertos por mucosa. As pregas vocais estão localizadas horizontalmente na laringe e são unidas na sua extremidade anterior, podendo se afastar e aproximar na parte posterior. Ao se aproximarem, o sopro de ar vindo dos pulmões faz com que elas vibrem. As pregas vestibulares, conhecidas como “cordas vocais falsas”, localizam-se acima das pregas vocais. A epiglote localiza-se acima das pregas vestibulares. O osso hióideo localiza-se um pouco acima da cartilagem tireóide. (LE HUCHE, F.; ALLALI, A, 2005)

O espaço localizado entre a epiglote e as pregas vestibulares chama-se vestíbulo da laringe. A fenda entre as pregas vocais chama-se rima glótica. O conjunto das pregas vocais e da rima glótica chama-se glote. Inferiormente à glote, há a cavidade infraglótica. (JETTE, M.; THIBEAULT, S, 2011)

1.4. Músculos e cartilagens

Todos os músculos laríngeos são pareados e têm a ação feita em comunhão com o parceiro contralateral. A grande divisão se dá quanto à capacidade de abrir e fechar a glote (espaço delimitado pelas pregas vocais). Na adução ou fechamento da glote, temos os músculos interitenoídeos transverso e oblíquo e cricoaritenóideos laterais. Na abdução ou abertura da glote, temos o músculo cricoaritenóideo posterior. (DA SILVA, L, 1999)

A cartilagem tireóidea movimenta-se verticalmente devido ao auxílio de três grupos de músculos: os suspensores anteriores (músculos supra-hióideos), os inferiores (músculos infra-hióideos) e os superiores (músculo estilo-hióideo e digástrico). A cartilagem epiglótica

tem forma de pétala e sua extremidade inferior se fixa à cartilagem tireóidea através do ligamento tireoepiglótico. Sua face posterior é recoberta pela mucosa da laringe. Durante a deglutição, ela cobre a entrada da laringe e a eleva. [LE HUCHE, F.; ALLALI, A, 2005]

1.5.A fonação

As pregas vocais vibram lateralmente durante a emissão vocal. O ar que é expirado dos pulmões aumenta a pressão subglótica, afastando as pregas vocais para que haja fluxo de ar, o que acarreta em uma diminuição da pressão entre as pregas vocais, fazendo com que elas se aproximem novamente até encostarem uma na outra. Quando a glote se fecha, há um aumento na pressão subglótica, fazendo com que as pregas vocais voltem a se afastar e assim sucessivamente. Esse conjunto de ações é conhecido como fenômeno de Bernouilli. As frequências dos sons emitidos dependerão da tensão e da massa das pregas vocais. Os lábios, a língua e o palato mole são responsáveis pela articulação do som, enquanto a boca, o nariz, os seios nasais, a faringe e a cavidade torácica são responsáveis pela ressonância do som produzido. [OKUNO, E.; CALDAS, I. L.; CHOW, C, 1985]

O ligamento vocal liga o componente muscular com o corpo da prega vocal. Concordante com o princípio de Bernouilli, o alto fluxo de ar da traquéia após a expiração cria uma área entre as pregas vocais. (DAILEY, H.; FORD, N, 2006)

O mecanismo de produção de voz se dá quando a corrente de ar pulmonar chega à laringe e encontra as pregas vocais aduzidas, iniciando um conflito entre as forças da musculatura laríngea e o fluxo de ar. A pressão subglótica aumenta até vencer as forças que mantêm as pregas vocais fechadas, ocorrendo a passagem do ar pela região glótica. A passagem de ar forma uma pressão negativa perpendicular ao fluxo aéreo, o efeito de Bernoulli que justamente com a força mioelástica dos tecidos das pregas vocais, faz com que estas voltem à linha mediana. (CASTRO, V. C.; PEGORARO-KROOK, M. I, 1994)

O movimento completo de abertura e fechamento das pregas vocais constitui um ciclo vibratório que resulta num processo físico de compressão e rarefação do ar, enquanto a glote abre e fecha. A velocidade de abertura e fechamento da glote determina a frequência fundamental da voz correspondente ao número de vibrações por segundo das pregas vocais em um dado momento. (COLTON, R. H.; CASPER, J. K, 1996)

A abertura sequencial cria pressões aerodinâmicas variáveis dentro da glote que permitem a oscilação do fluxo induzido por contínua vibração produzida pela passagem de ar. (DAILEY, H.; FORD, N, 2006)

Geralmente, os homens possuem pregas vocais mais longas e mais grossas (com maior massa) do que as mulheres, o que faz com que a frequência fundamental típica deles (125 Hz) seja mais baixa do que a delas (250 Hz). Porém, alterando-se a tensão nas pregas vocais, pode-se alterar a frequência da voz. (OKUNO, E.; CALDAS, I. L.; CHOW, C, 1985)

A voz sofre alterações conforme ocorrem mudanças no tônus dos músculos tireoaritenóideos, no alongamento ou tensão das pregas vocais e em sua espessura e massa muscular vibrátil, na pressão de acoplamento das pregas vocais (com que intensidade elas são pressionadas uma contra a outra) e na duração dessa fase de acoplamento. Outros fatores que também afetam a qualidade acústica da voz são: a pressão subglótica, a pressão supraglótica, o escape do ar através da glote, a pressão atmosférica, a densidade dos gases que compõem o ar contido nos pulmões e a posição da laringe (abaixamento e elevação). (LE HUCHE, F.; ALLALI, A, 2005)

2. Sulco vocal

O sulco vocal fica localizado no epitélio das pregas vocais. As camadas profundas além do sulco mostram afinamento da lâmina própria e há espessamento da camada lâmina reticularis da membrana basal. Há também formação de colágeno, que resulta em bandas fibrosas densas e grossas. (SATO e HIRANO, 1998) Há muita vascularização e inflamação. Formação anormal de colágeno diminui o número de fibras elásticas no ligamento vocal, o que resulta em fibrilas distorcidas e reduzidas na *maculae flavae*. Por essa razão, o sulco vocal não pode ser considerado uma lesão exclusiva da cobertura, sendo que também afeta o ligamento. (SUNTER et al., 2011)

Na década de 1980, Bouchayer e Cornut propuseram uma relação entre o sulco vocal e outras lesões das pregas vocais como os cistos epidermóides. Os mesmos autores também descreveram os princípios das técnicas cirúrgicas. Afirmaram haver dois tipos de sulco vocal:

- Sulco verdadeiro: cisto epidermóide aberto com epitélio espessado e sua parte inferior aderida ao ligamento vocal, o qual pode estar atravessado em alguns casos. (MONDAY et al., 1983 e WITZIG et al., 1983)

- Sulco *vergeture*: onde haveria atrofia da mucosa que cobre o ligamento vocal. (MONDAY et al., 1983 e WITZIG et al., 1983)

Já Charles Ford e seus colaboradores em 1996 fizeram a divisão em três tipos de sulco:

- Sulco tipo I ou superficial: é limitado à camada superficial da lamina própria e geralmente não tem impacto funcional, podendo passar despercebido. É considerado não patológico.
- Sulco tipo IIa ou tipo profundo (sulco *vergeture*): é caracterizado pelo desaparecimento de uma camada superficial da lâmina própria funcional e pode se estender até o ligamento vocal. Resulta em uma valeta linear com mucosa atrófica, conhecida como *vergeture*, e leva a disфонia moderada. Na maior parte dos casos, a parte inferior da *vergeture* está aderida ao ligamento vocal, que se encontra intacto. Em alguns casos, o ligamento vocal pode estar dividido e o sulco pode estar aderido diretamente às fibras musculares.
- Sulco tipo IIb ou tipo bolsa (sulco verdadeiro): a parte de baixo da bolsa se estende ao ligamento vocal e pode atingir o músculo tireoaritenóideo. O epitélio se encontra espessado e hiperqueratósico. Causa disфонia severa, especialmente quando associado com infiltração no músculo vocal. O tipo IIb é frequentemente associado a inflamação e edema do restante da prega vocal.

O sulco vocal tipo IIb causa disфонia, vazamento glótico e enrijecimento da borda livre da prega vocal. (GIOVANNI.; CHANTERET .; LAGIER, 2007). A voz do portador de sulco vocal é rouca, mais aguda, de intensidade baixa e soprosidade aumentada. Pessoas com sulco vocal também apresentam geralmente maior tensão nos músculos laríngeos. (WITZIG et al., 1983) Os tratamentos incluem cirurgia e fonoterapia. Geralmente, o tratamento irá aumentar a intensidade da voz. (GIOVANNI.; CHANTERET .; LAGIER, 2007)

Histologicamente, o sulco vocal afeta a CSLP (espaço de Reinke) na borda livre da prega vocal. (HIRANO et al., 1989) Há também um aumento na densidade das fibras de colágeno ao redor do sulco. (HIRANO et al., 1990) Pode ocorrer, em alguns casos, uma hipertonia das pregas ventriculares, o que pode ser um indicativo de um esforço compensatório. Os vasos na superfície da prega estão frequentemente dilatados. (GIOVANNI.; CHANTERET.; LAGIER, 2007)

No sulco vocal, é comum que a camada superficial da lâmina própria esteja ausente, fazendo com que o paciente apresente disфонia severa, ou então que o epitélio se invagine pela camada superficial da lâmina própria, aderindo-se ao ligamento vocal. Também

há um aumento nas fibras de colágeno e diminuição de capilares ao redor do sulco. (SATALOFF et al., 2012)

Há uma associação entre sulco vocal e degeneração de fibroblastos na *maculae flavae*, com uma diminuição na síntese de fibroblastos e um aumento na atividade da collagenase. Esse mecanismo é similar ao que ocorre na degeneração das pregas vocais relacionada ao avanço na idade. (SATO.; HIRANO, 1998)

Alguns autores já afirmaram que as hipóteses de origem congênita e adquirida são complementares, com uma ligação entre as duas causada por uma fraqueza nos mecanismos de regulação do tecido fibroso na prega vocal. (GIOVANNI.; CHANTERET.; LAGIER, 2007)

Bouchayer e Cornut propuseram que a origem do sulco vocal fosse congênita e resultasse de um defeito no desenvolvimento dos 4º e 6º arcos faríngeos. O sulco verdadeiro e o sulco *vergeture* poderiam ser consequência de um rompimento de um cisto epidermóide. (WITZIG et al., 1983)

Outros autores sugeriram que o sulco vocal fosse adquirido. Um dos argumentos é que dificilmente haveria o rompimento de cistos bilaterais para explicar um sulco bilateral. Outro é que encontraram uma baixa frequência de disfonia na infância nos pacientes e, em dois terços de um estudo, a disfonia começou após 40 anos. Sugeriram a hipótese de que o sulco poderia ser adquirido devido a trauma local ou infecção. (ITOH et al., 1983& STEPHEN.; LEE.; NIIMI, 1990)

Em 1994, um grupo da University of Wisconsin obteve uma alta taxa de sulco vocal (48%) como um achado ao acaso de exames histológicos após ressecção por câncer. Nesse mesmo estudo, os tecidos adjacentes ao sulco mostraram proliferação de tecido fibroso e formação de novos vasos sanguíneos, o que são características de inflamação crônica. A maior incidência encontrada de proliferação vascular e fibrose sugere que uma inflamação crônica associada à presença de um tumor seja um fator significativo para a formação de um sulco patológico, em apoio à teoria de etiologia adquirida. (NAKAYAMA et al., 1994)

Em estudos recentes, irritação crônica, inflamação e envelhecimento mostraram ter um papel essencial na formação de sulco vocal. (SATO.; HIRANO, 1998 e SATO.; IRANO.; NAKASHIMA, 2001). Em um estudo de 2011, foi observada uma fibrose aumentada na área adjacente ao sulco. (SUNTER et al., 2011)

Em 2007 Martins e seus colaboradores encontraram evidências de provável etiologia genética ao relatar quatro irmãos com sulco vocal.

Em 2010, reportaram um caso de gêmeos monozigóticos com sulco vocal, onde a disfonia esteve presente desde a infância, apoiando a teoria de etiologia congênita. (CAKIR et al., 2010)

Já em 2011, documentaram a transformação de um cisto em um sulco vocal. Seria um cisto aparentemente adquirido que se romperia, transformando-se em um sulco vocal. (WATSON e JONES, 2011)

Também em 2011, encontraram evidência de transmissão por herança autossômica dominante para o sulco vocal. Os autores encontraram quatro indivíduos afetados em uma mesma família em três gerações. Todos os afetados nesse estudo afirmaram ser roucos a vida inteira. (MARTINS et al., 2011)

Sobre sua incidência na população, em um estudo de 2011, os autores encontraram uma incidência de 39% de sulco vocal, com incidência de 23% de sua forma patológica sulco tipo II. Há uma maior incidência em homens do que em mulheres. (SUNTER et al., 2011)

Quanto ao diagnóstico de sulco vocal, estroboscopia seria o melhor método tanto para sulcos, quanto para cistos submucosos e pseudocistos. (HERNANDO et al., 2008)

A escolha do tratamento depende do grau de insuficiência glótica e do acometimento vocal, nem sempre causando uma melhora na qualidade da voz. No geral, há uma melhora na qualidade vocal após intervenção cirúrgica, porém certas características vocais podem atingir estabilidade em momentos diferentes, ou até mesmo manterem-se instáveis. (WELHAM et al., 2003) O tratamento ideal deve corrigir a incompetência glótica e remover a adesão entre a mucosa da prega vocal e o músculo ou ligamento vocal. (ZHANG et al., 2010)

3. Objetivos

O objetivo deste trabalho foi estudar as genealogias de pacientes diagnosticados com sulco vocal, a partir da premissa que alguns casos são de origem congênita, com herança genética autossômica dominante.

4. Material e Métodos

4.1. Ética

Os pacientes portadores de sulco vocal diagnosticados no Ambulatório dos Distúrbios da Voz e Foniatria do HC-FMB/Unesp por meio de exame de videolaringoscopia foram conduzidos ao Serviço de Aconselhamento Genético do IBB/Unesp (SAG). No SAG, ao paciente foi apresentado o presente estudo e convidado a participar. Aqueles que concordaram, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) Anexo 1.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa com Humanos da FMB (Unesp) como subprojeto do projeto de pesquisa “Construção de banco de DNA de pacientes portadores de sulco vocal” (Protocolo 3946-2011) Anexo 2.

4.2. Critérios de inclusão

Foram incluídas na amostra as genealogias que preencheram os seguintes critérios de inclusão:

1. cujo os propósitos possuem diagnóstico de sulco vocal.
2. apresentam familiares consanguíneos com sinais clínicos indicativos de sulco vocal (disfonia).
3. Apresentam familiares consanguíneos que através do exame de videolaringoscopia foram confirmados com sulco vocal.
4. apresentam indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos.

4.3. Critérios de exclusão

As genealogias que foram excluídas do projeto, o foram por:

1. cujo os propósitos apesar de apresentar os sinais clínicos característicos não possuem sulco vocal.
2. cujo os propósitos possuem sulco vocal com outras anomalias nas cordas vocais.
3. apresentar indivíduos com idade inferior a 18 anos
4. não ser possível ter informações seguras para preencher os critérios de inclusão.

4.4. Casuística

Todos os indivíduos consanguíneos do propósito, que possuíam alteração de fonação, como o consentimento do propósito foi convocado para avaliação por videolaringoscopia e caso confirmado a anomalia sulco vocal, foram perguntados se queriam ter tratamento e se queriam participar do estudo. Foram avaliadas todas as genealogias cujos propósitos possuem diagnóstico de sulco vocal, que apresentam familiares consanguíneos com sinais clínicos indicativos de sulco vocal (disfonia), que apresentam familiares consanguíneos que através do exame de videolaringoscopia foram confirmados com sulco vocal e todos os indivíduos apresentam idade igual ou superior a 18 anos.

5. Resultados

5.1. Grupo amostral

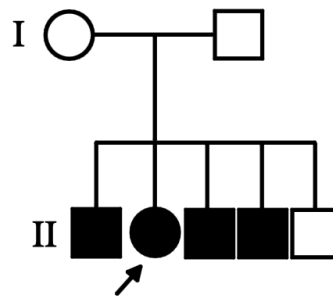
Foram estudados 20 indivíduos com sulco vocal, 13 do sexo feminino e 7 do sexo masculino, pertencentes a 18 genealogias. Após a avaliação genético-clínica, 14 pacientes relataram ausência de histórico na família, sendo classificado como casos isolados, um indivíduo era adotado, enquanto que 5 indivíduos relataram parentes com sinais clínicos indicativos, como a rouquidão da voz (disfonia), sendo classificados como casos possivelmente familiares. Dentre os 5 indivíduos com possível recorrência de sulco vocal, 4 indivíduos através do exame de videolaringoscopia, foi confirmado possuírem sulco vocal.

5.2. Anamnese genético-clínica

Todos os 20 indivíduos estudados foram diagnosticados com sulco vocal no Ambulatório dos Distúrbios da Voz e Foniatria do HC-FMB/Unesp. Eles possuíam a voz rouca e, durante a consulta no SAG, para a elaboração de seus heredogramas, relataram a existência ou não de parentes seus que também fossem roucos.

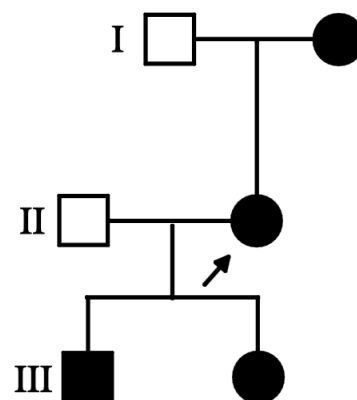
5.3. Revisão dos heredogramas da literatura (famílias já relatadas)

Caso 1



(MARTINS et al., 2007)

Caso 2



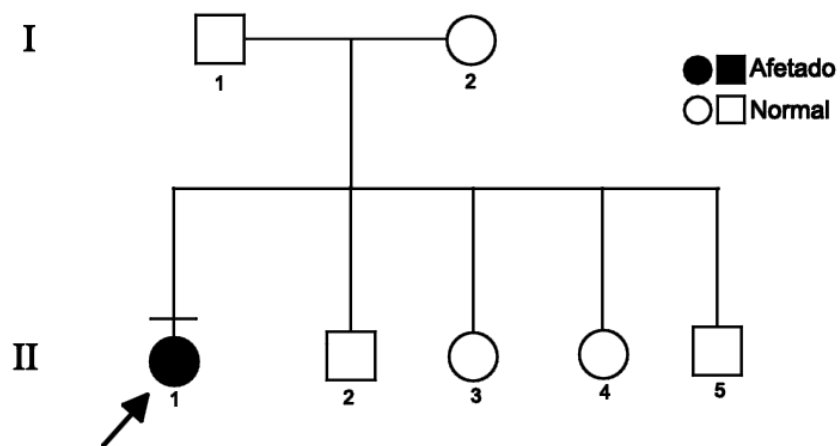
(MARTINS et al., 2011)

6. Heredogramas casos isolados, presente estudo.

Heredogramas de pacientes que foram classificados com casos isolados, ou seja, não possuem familiares com sulco vocal.

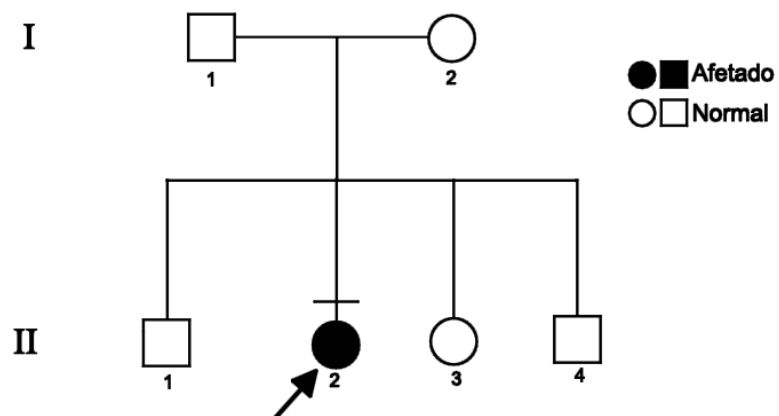
Caso 1

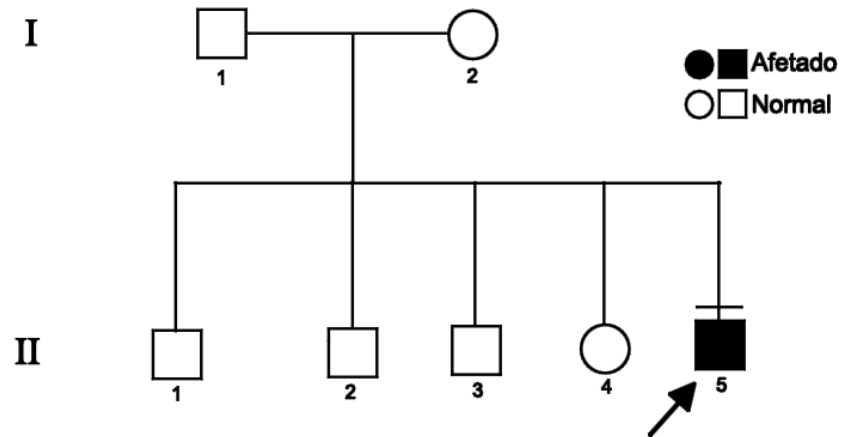
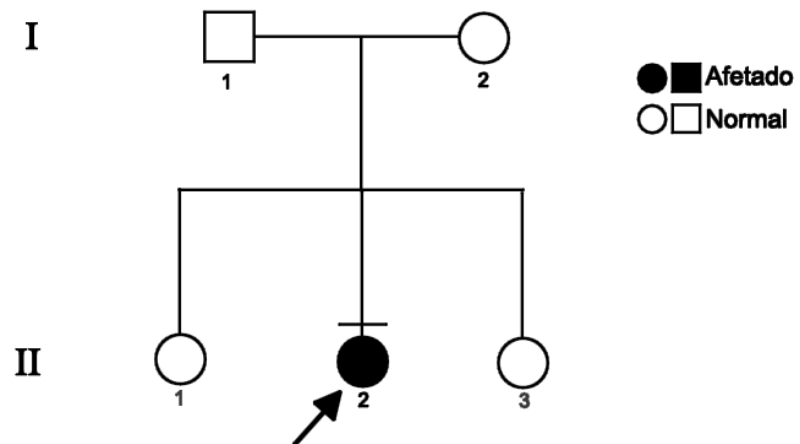
SAG 8165



Caso 2

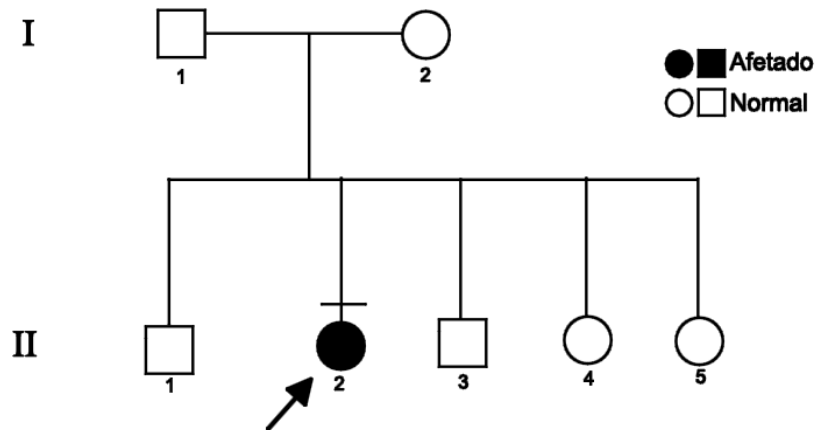
SAG 8073



Caso 3**SAG 8062****Caso 4****SAG 7905**

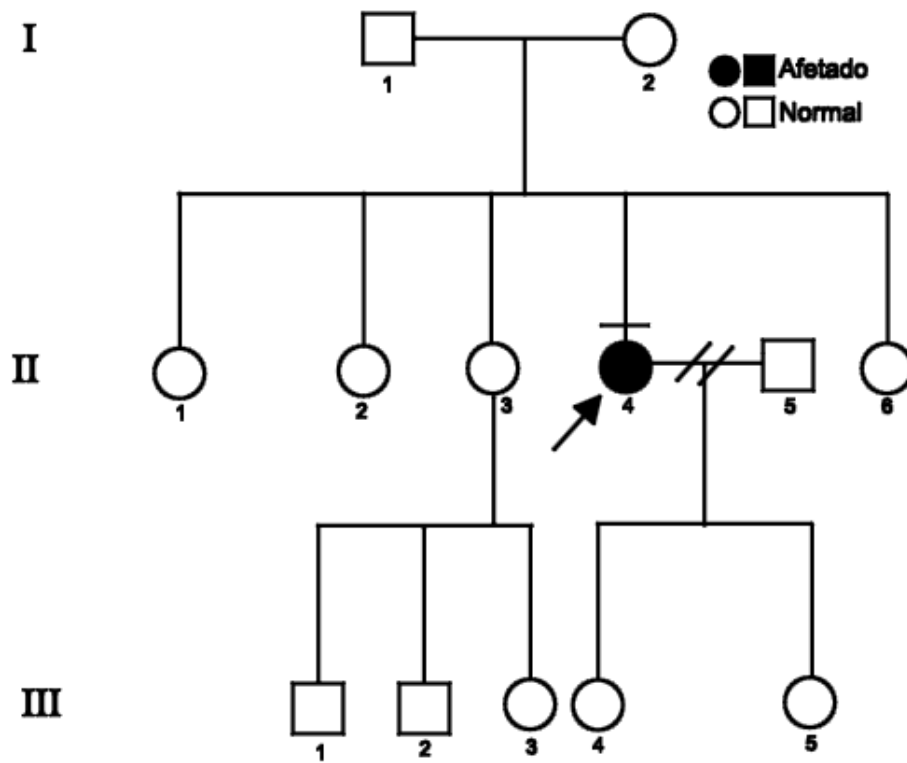
Caso 5

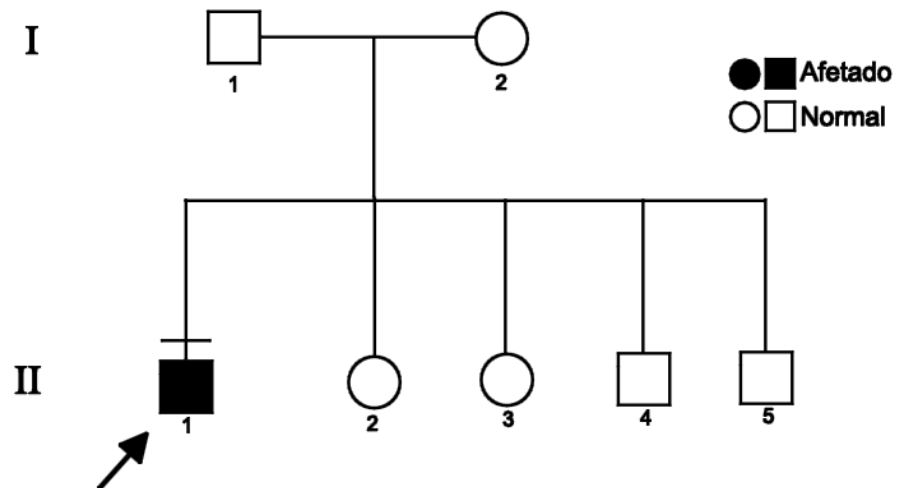
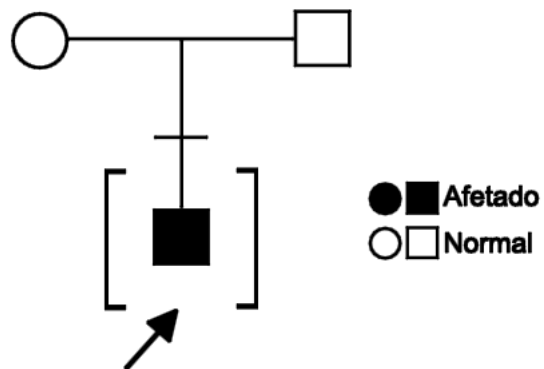
SAG 7974

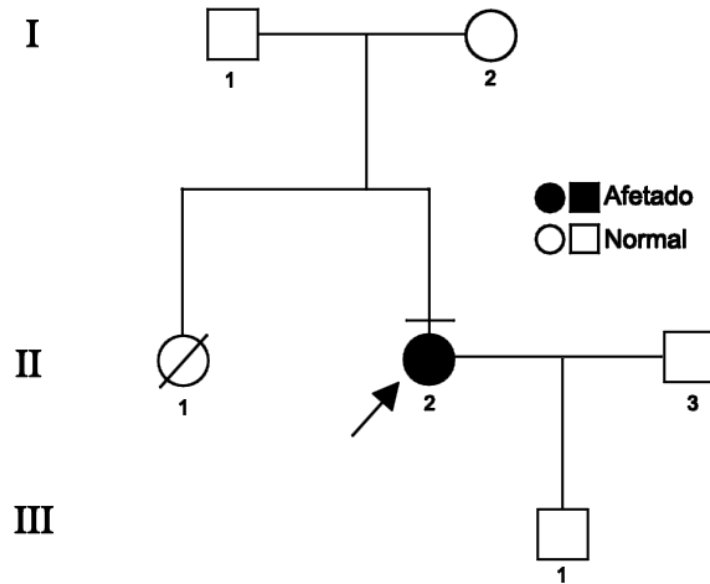
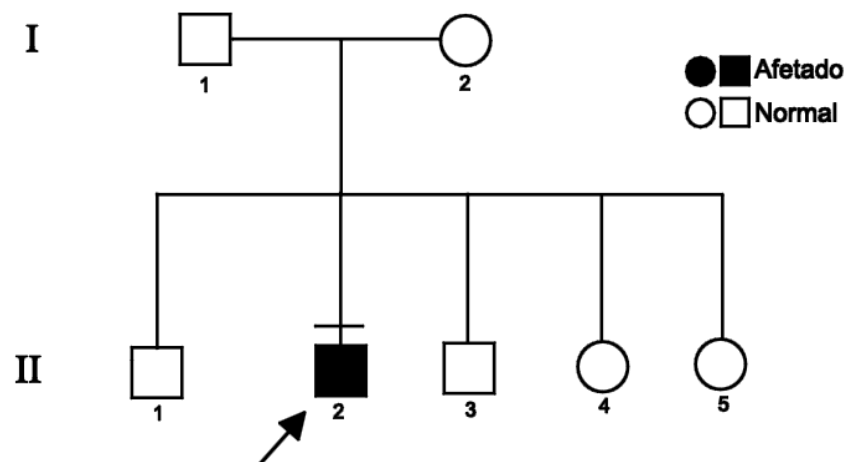


Caso 6

SAG 7926

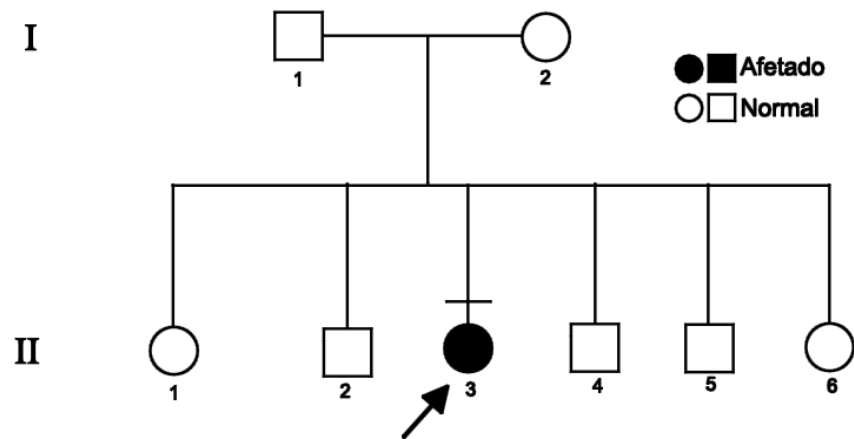


Caso 7**SAG 8057****Caso 8****SAG 8071**

Caso 9**SAG 8083****Caso 10****SAG 8182**

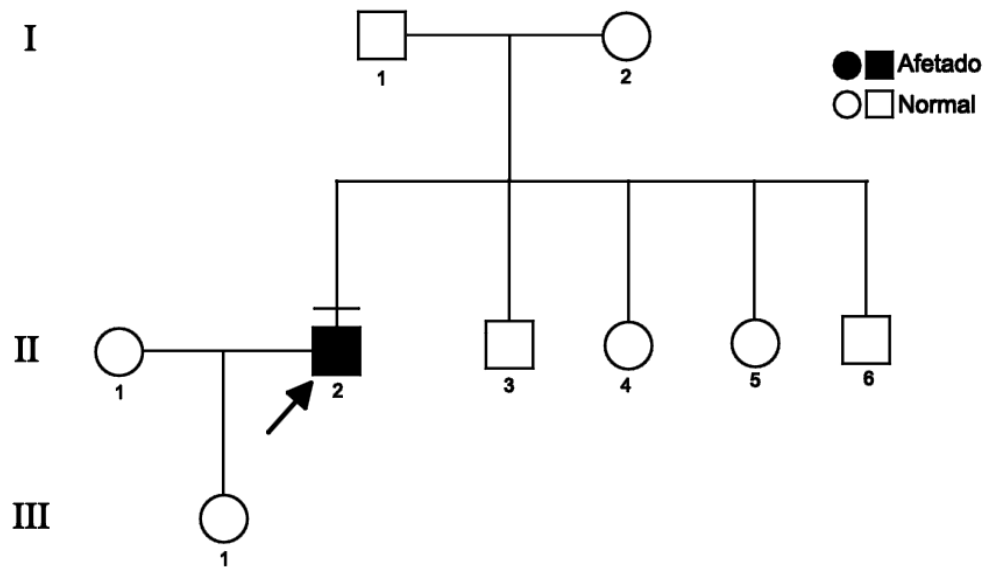
Caso 11

SAG 8058



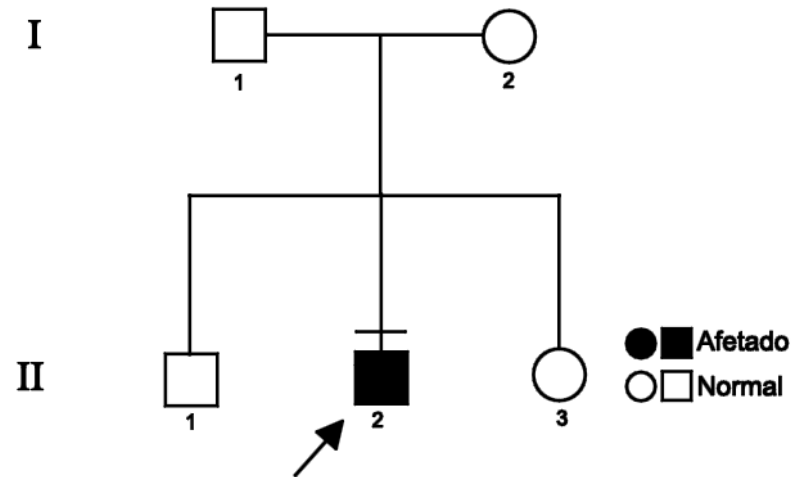
Caso 12

SAG 8168



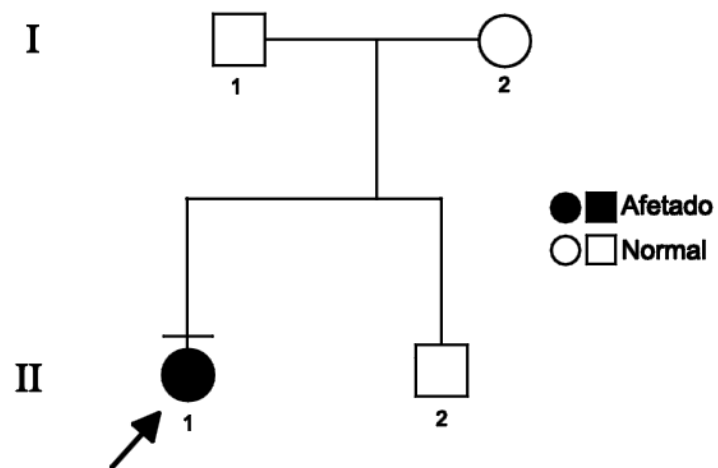
Caso 13

SAG 8185



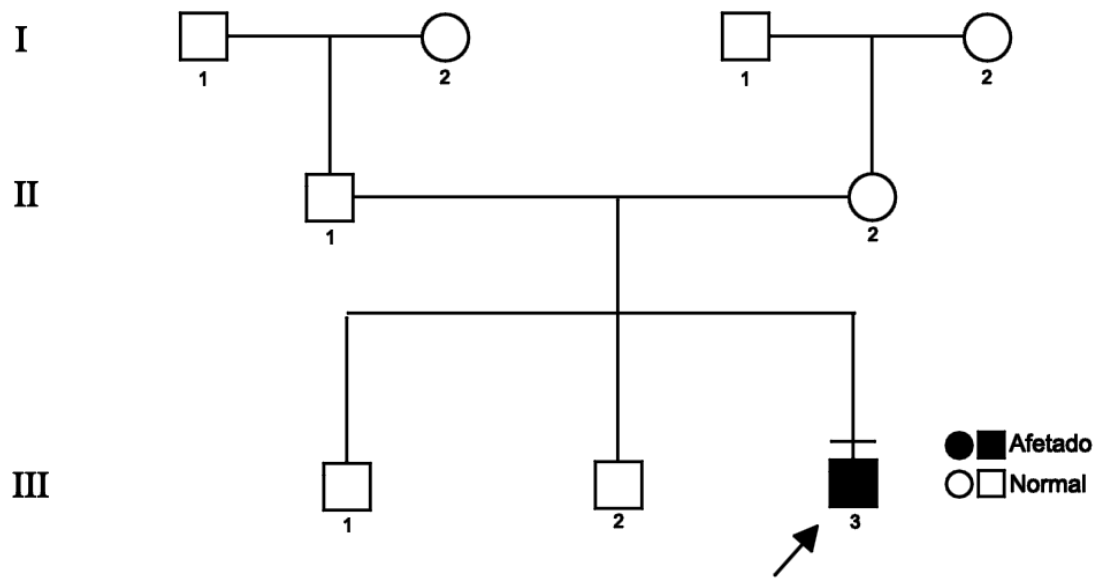
Caso 14

SAG 8313



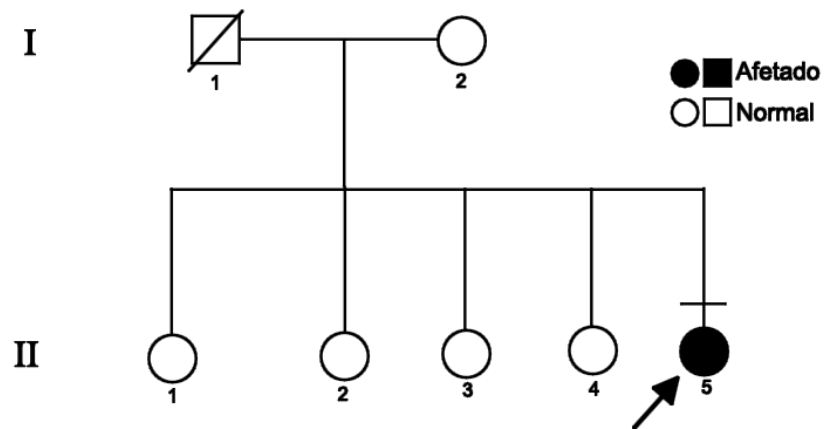
Caso 15

SAG 8102



Caso 16

SAG 8080



7. Heredogramas de duas novas genealogias com sulco vocal: presente estudo.

Figura 1- Heredograma 1

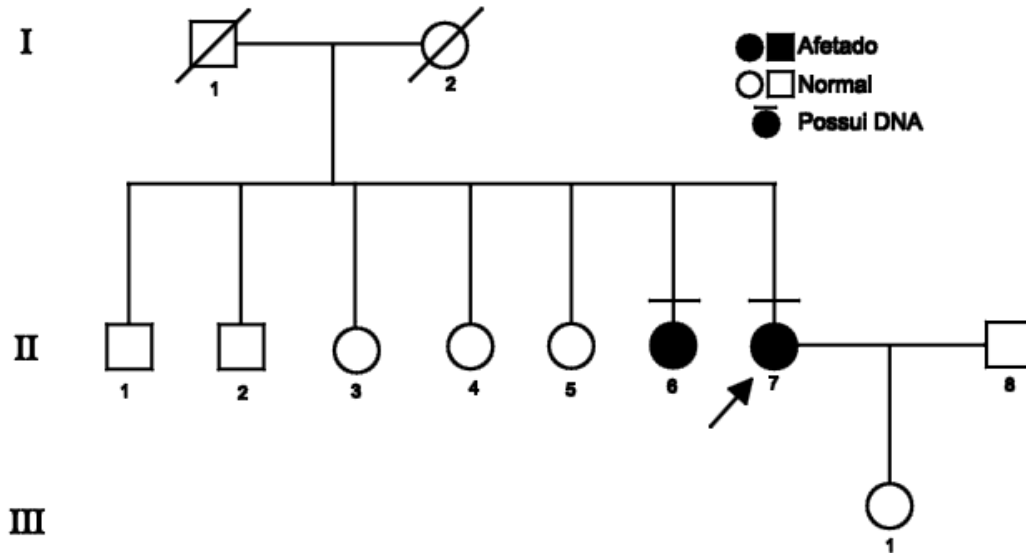
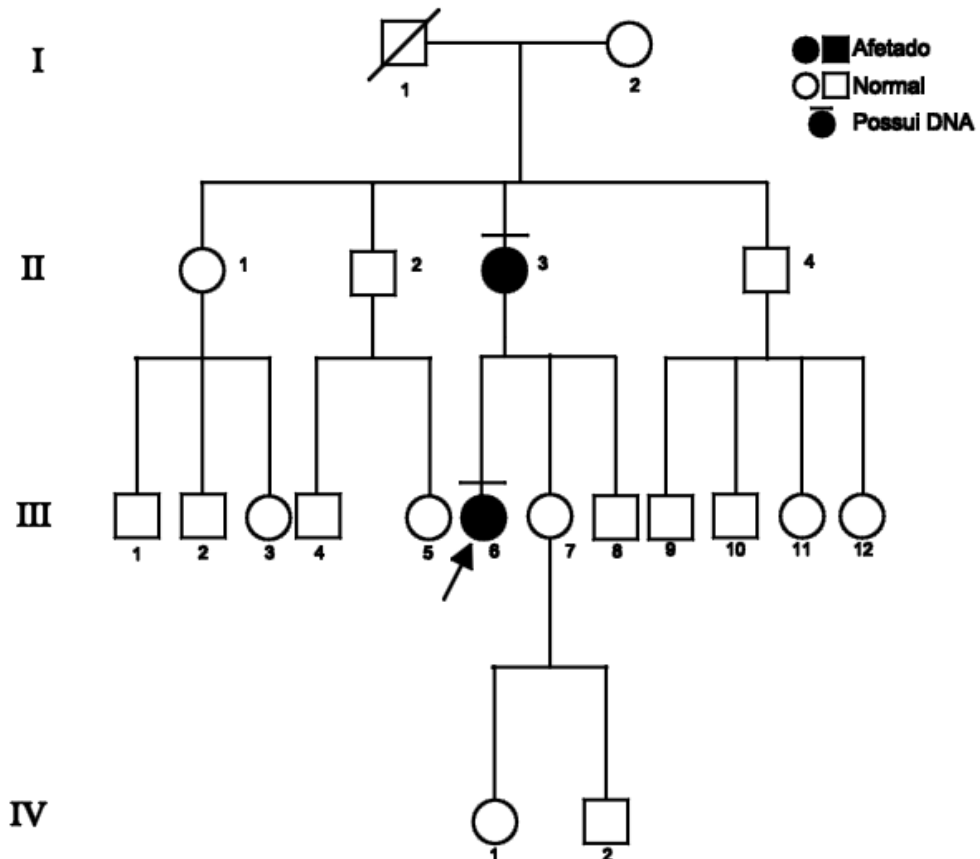


Figura 2 – Heredograma 2



8. Penetrância

A penetrância é um dado estatístico utilizado em genealogias de herança autossômica dominante, pois significa a fração de pessoas, portadoras obrigatórias de um gene determinado que manifestam seu fenótipo específico. Por exemplo, para certas doenças todos os indivíduos que herdaram o gene mutante têm a presença clínica. A penetrância nesse caso é 100% completa ou penetrância completa. (PIERCE.; BENJAMIN, A, 2012)

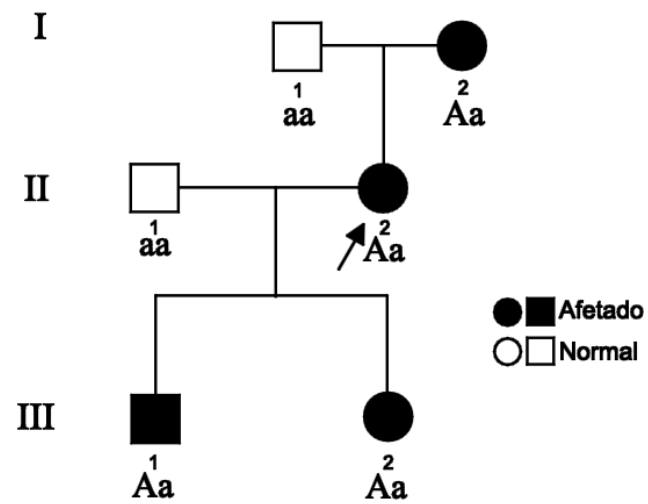
Quando a frequência de expressão do fenótipo é inferior a 100%, quer dizer, alguns portadores obrigatórios do gene mutante não o expressam diz-se que a característica exibe penetrância incompleta. Mas a hereditariedade não muda, pois esses portadores podem transmitir o gene da doença para a próxima geração. Assim a afecção é dita com penetrância incompleta. ([SNUSTAD.; SIMMONS, 2010)

8.1. Cálculo de Penetrância

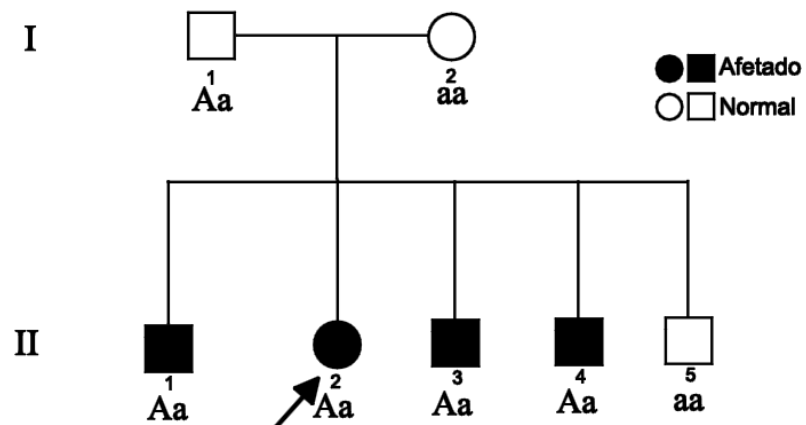
Estimativas de penetrância bruta podem ser obtidas pela divisão do número observado de (penetrante) indivíduos doentes pelo número de portadores obrigatórios (penetrante, bem como não penetrante obrigatória), isto é, indivíduos normais com várias proles afetadas ou indivíduos normais com pai e criança afetada. (OTTO e HORIMOTO, 2015)

O índice de penetrância da anomalia sulco vocal foi calculada através da análise dos heredogramas das famílias de casos que já foram publicadas, além das 2 novas genealogias estudadas. Foram observadas nas 4 genealogias, 16 indivíduos afetados e 3 indivíduos portadores obrigatórios. Assim $16 / 16 + 3 = 0,84$ (frequência de penetrância) e $3 / 16 + 3 = 0,16$ (frequência de não penetrância). Portanto o índice de penetrância dessas genealogias é de 84%.

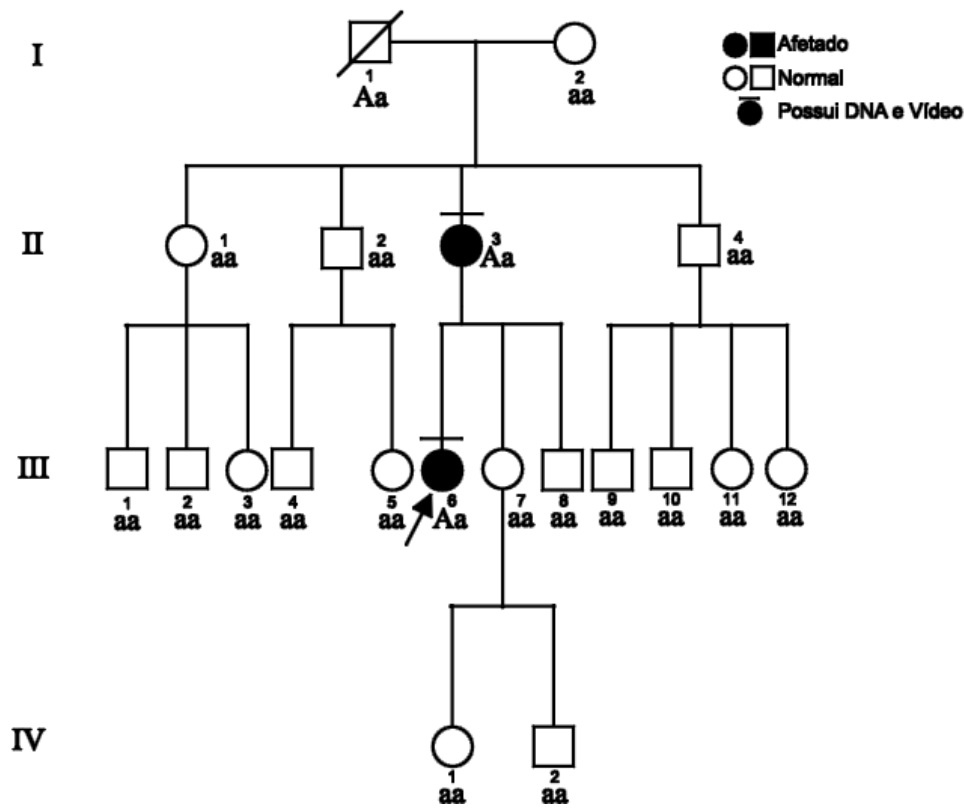
Caso 1



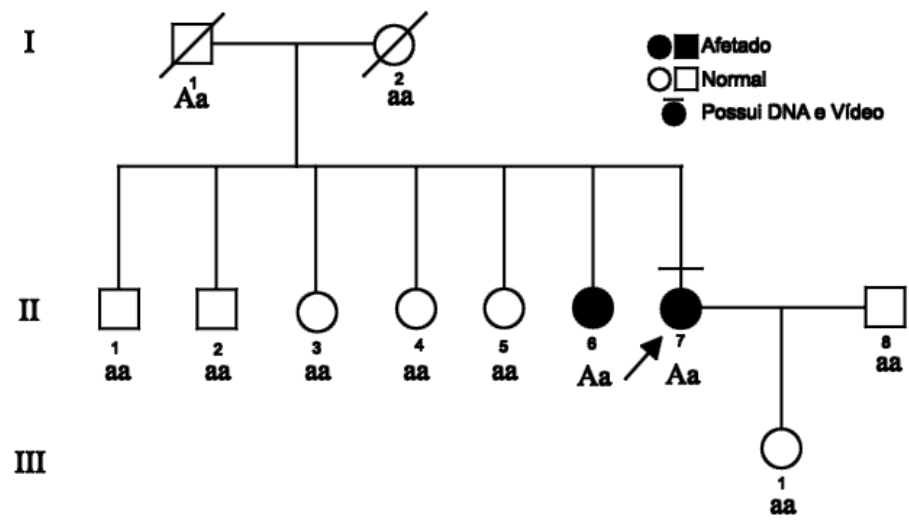
Caso 2



Caso 3



Caso 4



9. Discussão

A anomalia sulco vocal tem sido objeto de controvérsia sobre sua etiologia, tendo as hipóteses congênicas (genética) e adquiridas vários seguidores.

Martins et al., 2007 e 2011, publicaram duas famílias com evidência de recorrência de sulco vocal, sendo que em uma delas o padrão autossômico dominante foi evidenciado. Desta forma, o presente estudo procurou avaliar a anomalia sulco vocal em outros indivíduos de famílias onde um paciente tenha procurado o Ambulatório dos Distúrbios da Voz e Foniatria do HC-FMB/Unesp com queixa de rouquidão e exame de videolaringoscopia como complementar ao diagnóstico de sulco vocal.

Assim, este estudo avaliou 20 indivíduos, pertencentes a 18 genealogias com 14 pacientes relataram ausência de histórico na família, sendo classificados como casos isolados; um indivíduo era adotado, enquanto que 5 indivíduos relataram parentes com sinais clínicos indicativos, como a rouquidão da voz, sendo classificados como casos possivelmente familiares. Dentre os 5 indivíduos com possível recorrência de sulco vocal, 4 indivíduos através do exame de videolaringoscopia, foi confirmado possuírem sulco vocal.

O índice de penetrância da anomalia sulco vocal foi calculado através da análise dos heredogramas das famílias de casos que já foram publicados, além das 2 novas genealogias estudadas. Foi encontrado um índice de penetrância de 84% para essas genealogias.

10. Conclusão

Os resultados dos nossos estudos em pacientes com a anomalia sulco vocal apresentaram novas evidências para herança genética em famílias com recorrência de sulco vocal.

Foram analisadas duas novas famílias que apresentaram recorrência de sulco vocal e foram elaborados seus heredogramas que mostraram evidências de herança autossômica dominante com penetrância incompleta para esses casos, portanto, a recorrência da anomalia sulco vocal nas famílias descritas apóiam a hipótese da etiologia genética ou congênita desta anomalia.

Em futuras famílias com recorrência desta afecção o risco para a futura prole deve ser estimado em 84% de penetância.

11. Referências Bibliográficas

- BEHLAU, M.; AZEVEDO, R.; MADAZIO, G. Anatomia da laringe e fisiologia da produção vocal. In: Behlau M. Voz: O livro do especialista, Rio de Janeiro: Revinter; v.1, p.1-51, 2001.
- CAKIR, Z. A.; YIGIT, O.; KOCAK, I.; SUNTER, A. V.; DOGAN, M. Sulcus vocalis in monozygotic twins. *Auris Nasus Larynx*, v. 37, p. 255-257, 2010.
- CASTRO, V. C.; PEGORARO-KROOK, M. I. Características de frequência fundamental da fala de indivíduos do sexo feminino falantes do português brasileiro, *Pró – Fono Revista de Atualização Científica*, v.6. p. 5-7, 1994.
- COLTON, R. H.; CASPER, J. K. Compreendendo os problemas de voz: uma perspectiva fisiológica ao diagnóstico e a tratamento. Trad. S. Costa. Porto Alegre. Artes Médicas, 1996.
- DAILEY, S.H.; FORD,C.N. Surgical Management of Sulcus Vocalis and Vocal Fold Scarring. *Otolaryngol Clin. N.Am.*, v.39, p.23-42, 2006
- DAMROSE, E.J.; BERKE, G.S. Advances in the management of glottic insufficiency. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, v. 11, p. 480-484, 2003.
- DANGELO, J. G.; FATTINI, C. A. Anatomia Humana Sistêmica e Segmentar. 3 ed. São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte: Atheneu, 2007.
- DA SILVA, L. Embriologia do aparelho deglufonatório Laringolgia pediátrica. São Paulo: Roca, p.1-5, 1999.
- FORD, C. N.; INAGI, K.; KHIDR, A.; BLESS, D. M.; GILCHRIST, K. W. Sulcus vocalis: a rational approach to diagnosis and management. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, v. 105, p. 189-200, 1996.
- GIOVANNI, A.; CHANTERET, C.; LAGIER, A. Sulcus vocalis: a review. **Eur. Arch. Otorhinolaryngol.**, v. 264, p.337-344, 2007.

HERNANDO, M.; COBETA, I.; LARA, A.; GARCÍA, F.; GAMBOA, F. J. Vocal pathologies of difficult diagnosis. *J. Voice*, v. 22, n. 5, p. 607-610, 2008.

HIRANO, M.; HIRADE, Y.; YOSHIDA T.; SANADA, T. Improved surgical technique for epidermoid cysts of the vocal fold. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* v. 98, p. 791-795, 1989.

HIRANO, M.; TANAKA S.; YOSHIDA, T.; HIBI, S. Sulcus vocalis: functional aspects. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* v. 99, p. 679-683, 1990.

HSIUNG, M. W.; WOO, P.; WANG, H. W.; SU, W. Y. A clinical classification and histopathological study of sulcus vocalis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, v. 257, p. 466-468, 2000.

HWANG, C. S.; LEE, H. J.; HA, J. G.; CHO, C. I.; KIM, N. H.; HONG, H. J.; CHOI, H.- S. Use of pulsed dye laser in the treatment of sulcus vocalis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, v. 148, p. 804-809, 2013.

ITOH, T.; KAWAZAKI, H.; MORIKAWA, I.; HIRANO, M. Vocal fold furrows. A 10-year review of 240 patients. *Auris Nasus Larynx*, v.10, p. 17–26, 1983.

JETTE, M.; THIBEAULT, S. Morphology of vocal fold mucosa: histology to genomics. In: COLTON, R. H.; CASPER, J. K.; LEONARD, R. *Understanding Voice Problems: A Physiological Perspective for Diagnosis and Treatment*. 4 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011. p. 64-75.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Histologia Básica*. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2004.

KOÇAK, I.; ASLAN, G.; DOĞAN, M.; COMUNOĞLU, N. Vocal fold bridge: a complication of a sulcus cyst surgery. *J. Voice*, v. 24, n. 2, p. 240-241, 2010.

LE HUCHE, F.; ALLALI, A. *A Voz*. 3 ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

MARTINS, R. H. G.; SILVALL, R.; MORETTI-FERREIRA, D.; DIAS, N. H. Sulcus vocalis: probable genetic etiology. Report of four cases in close relatives. Rev. Bras. Otorrinolaringol., v.73, 2007.

MARTINS, R. H. G.; GONÇALVES, T. M.; NEVES, D. S.; FRACALLOSSI, T. A.; TAVARES, E. L. M.; MORETTI-FERREIRA, D. Sulcus vocalis: evidence for autosomal dominant inheritance. Genet. Mol. Res., v. 10, p. 3163-3168, 2011.

MONDAY, L. A.; BOUCHAYER, M.; CORNUT, G.; ROCH, J. B. Epidermoid cysts of the vocal cords. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., v.92, p. 124-127, 1983.

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. Embriologia Básica. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

MORTENSEN, M. M.; WOO, P.; IVEY, C.; THOMPSON, C.; CARROLL, L.; ALTMAN, K. The use of the pulse dye laser in the treatment of vocal fold scar: a preliminary study. Laryngoscope. v. 118, p. 1884-1888, 2008.

NAKAYAMA, M.; FORD, C.N.; BRANDENBURG, J.H.; BLESS, D.M. Sulcus vocalis in laryngeal cancer: a histopathologic study. Laryngoscope., v. 104, p. 16-24, 1994.

NETTER, F. H. Atlas de Anatomia Humana. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

OKUNO, E.; CALDAS, I. L.; CHOW, C. Física para Ciências Biológicas e Biomédicas. São Paulo: Harper & Row, 1985.

OTTO, P. A.; HORIMOTO, A. R. Penetrance rate estimation in autosomal dominant condicions. Genet. Mol. Biol, v. 35, n. 3, p. 583-588, 2012.

PIERCE.; BENJAMIN, A. Genética – Um Enfoque Conceitual. 3ed. Rio de janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

PINHO, S. M. R. Avaliação e tratamento da voz. Fundamentos em Fonoaudiologia: Tratando os Distúrbios da Voz. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; p. 2-37, 1998.

PONTES, P.; BEHLAU, M. Treatment of sulcus vocalis: auditory perceptual and acoustical analysis of the slicing mucosa surgical technique. *J. Voice*, v. 7, n. 4, p. 365-376, 1993.

SATALOFF, J. B.; DEFATTA, R. A.; HAWKSHAW, M. J.; SATALOFF, R. T. Sulcus vocalis. *ENT-Ear, Nose & Throat Journal*, 2012.

SATO, K.; HIRANO, M. Electron microscopic investigation of sulcus vocalis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, v. 107, p. 56-60, 1998.

SATO, K.; HIRANO, M.; NAKASHIMA, T. Stellate cells in the human vocal fold. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* v. 110, p. 319-325, 2001.

STEPHEN, T. S.; LEE, F. R. C. S.; NIIMI, D. M. Vocal fold sulcus. *J. Laryngol. Otol.* v. 104, p. 876-878, 1990.

SUNUSTAD, P. D.; SIMMONS, J. M. Fundamentos de Genética. 4ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

SUNTER, A. V.; YIGIT, O.; HUQ, G. E.; ALKAN, Z.; KOCAC, I.; BUYUK, Y. Histopathological characteristics of sulcus vocalis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, v. 145, p. 264-269, 2011.

TSUNODA, K.; KONDOU, K.; KAGA, K.; NIIMI, S.; BAER, T.; NISHIYAMA, K.; HIROSE, H. Autologous transplantation of fascia into the vocal fold: Long-Term result of Type-1 transplantation and the future. *Laryngoscope*, v. 115, p. 1-10, 2005.

WATSON, G. J.; JONES, P. H. Videographic documentation of an open cyst converting into a sulcus vocalis. *J. Voice*, v. 25, n. 5, p. 221-222, 2011.

WELHAM, N. V.; ROUSSEAU, B.; FORD, C. N.; BLESS, D. M. Tracking outcomes after phonosurgery for sulcus vocalis: a case report. *J. Voice*, v. 17, n. 4, p. 571-578, 2003.

WITZIG, E.; CORNUT, G.; BOUCHAYER, M.; ROCH, J. B.; LOIRE, R. Etude anatomoclinique et traitement du kyste épidermoïde et du sulcus de la corde vocale: à propos de 157 cas. *Les Cahiers d'ORL*, t. XVIII, n. 9, p. 765-778, 1983.

ZHANG, F.; SPRECHER, A. J.; WEI, C.; JIANG, J. J. Implantation of gelatin sponge combined with injection of autologous fat for sulcus vocalis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, v. 143, p. 198-203, 2010.

12. Anexos

Anexo 1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Depto. de Genética - Inst. de Biociências - UNESP
Tel. (14) 3811-6016 Fone/Fax (14) 3815-3131
Cx.P. 529 - 13618-000 - Botucatu/SP
E-Mail: sag@fmb.unesp.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de pesquisa:

CONSTRUÇÃO DE BANCO DE DNA DE PACIENTES PORTADORES DE SULCO VOCAL

Você é portador, ou responsável por um paciente portador, de Sulco Vocal, que foi diagnosticado no Ambulatório de Distúrbios da Voz e Foniatria do HC-FMB/UNESP. Esta é uma alteração benigna e rara das cordas vocais, porém que necessita de tratamento. Até o presente momento não se tem certezas sobre as etiologias, ou seja, as causas do aparecimento desta anomalia em algumas pessoas.

Nós estamos convidando você a participar do projeto de pesquisa intitulado "Construção de banco de DNA de pacientes portadores de sulco vocal" do Serviço de Aconselhamento Genético (SAG) – UNESP - Botucatu cujo Pesquisador Responsável é o Prof. Dr. Danilo Moretti-Ferreira e Pesquisadora Colaboradora Profa. Dra. Regina Helena Garcia Martins do Ambulatório do HC-FMB. Gostaríamos que você soubesse que:

- Participar deste projeto é uma opção sua, podendo decidir participar ou não;
- A qualquer momento você terá a liberdade de buscar junto aos Pesquisadores do projeto, esclarecimentos de qualquer natureza, inclusive os relativos à metodologia de trabalho.
- Sua participação nesta pesquisa é total e completamente isenta de qualquer ônus financeiro. Caso você venha a ter qualquer despesa decorrente de sua participação nesta pesquisa, será imediatamente ressarcido, mediante a devolução dos valores despendidos.
- A sua participação neste projeto é totalmente independente do tratamento que você está tendo no Ambulatório de Foniatria, e a opção de não participação neste projeto não altera a sequência de seu tratamento.
- Você receberá uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- O presente trabalho tem por **objetivo** a Construção de um banco (estoque) de material Biológico (DNA) para futuras pesquisas de genética molecular. As normas que regulamentam este banco foram aprovadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/Unesp.
- Toda e qualquer pesquisa futura com este material armazenado será antes precedido de aprovação pelo CEP FMB e com aprovação e autorização expressas suas, através de um novo TCLE.

A partir de um indivíduo diagnosticado como portador de sulco vocal será realizada anamnese genético-clínica e coletado material biológico.

- a) Coleta de uma amostra de 3 ml de sangue (1 colher de sopa) do portador de sulco vocal.
- b) A coleta de sangue pode causar algum desconforto físico e existe um risco de ocorrer uma mancha roxa (hematoma) na região da coleta.
- c) Os resultados deste estudo talvez não sejam de benefício imediato para você ou sua família.
- d) Vocês estarão colaborando para aumentar os nossos conhecimentos sobre a etiologia (causa) do sulco vocal.
- e) Somente pesquisadores envolvidos com o projeto terão acesso aos materiais biológicos estocados, não sendo permitido o acesso aos dados por terceiros.
- f) Os pesquisadores se responsabilizam por reparar danos eventuais associados e/ou decorrentes da pesquisa, sejam eles imediatos ou tardios, inclusive no que diz respeito às indenizações.

- Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3811-6143.

Eu, _____
portador do R.G. nº _____ (participante ou responsável pelo participante) concordo em participar do projeto de pesquisa "Construção de banco de DNA de pacientes portadores de sulco vocal". Declaro haver recebido as devidas explicações sobre o referido projeto, estar ciente sobre os itens acima mencionados e minha participação é voluntária por opção própria.

Local e Data: _____

Assinatura

Responsável pela pesquisa: Prof. Dr. Danilo Moretti-Ferreira

Fone: (14) 3815-3131

Endereço: Rubião Junior S/N – UNESP – Campus de Botucatu - Depto. de Genética – Serviço de Aconselhamento Genético Botucatu/SP – CEP:18.618-000

sag@fmb.unesp.br

Anexo 2

Aprovação do Comitê de Ética.



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 01 de agosto de 2011.

Of. 321-A/11-CEP

Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Danilo Moretti-Ferreira
Departamento de Genética do
Instituto de Biociências de Botucatu

Prezado Prof. Danilo,

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa - (Protocolo CEP 3946-2011) "**Construção de banco de DNA de pacientes portadores de sulco vocal**", a ser conduzido por Vossa Senhoria, com a colaboração da Prof^a Dr^a Regina Helena Garcia Martins, recebeu do relator, **parecer favorável**, aprovado em reunião do CEP de **01 de Agosto de 2.011**.

Situação do Projeto: **APROVADO**. Ao final da execução do Projeto, apresentar ao CEP "**Relatório Final de Atividades**".

Atenciosamente,

Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP.

Anexo 3



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone: (14) 3880-1608 / 3880-1609
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
kleber@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 21 de Fevereiro de 2014

Of. 20/2014-CEP

Ilustríssimo Senhor
Prof. Adjunto Danilo Moretti Ferreira
Departamento de Genética do
Instituto de Biociências de Botucatu- São Paulo.

Caro Prof. Danilo,

Em relação ao Projeto de Pesquisa (Protocolo 3946-2010) "**Construção de banco de DNA de pacientes portadores de sulco vocal**" (aprovado por este CEP em 01/08/2011), informo que foi **AUTORIZADA** a inclusão do sub-projeto a seguir:

Sub-Projeto I: "Estudo das genealogias de pacientes com sulco vocal"

Autor: Nathalia P. da Rocha (Iniciação científica)

Orientador: Prof. Dr. Danilo Moretti Ferreira

Ao Final da execução dos estudos apresentar ao CEP "**Relatório Final de Atividades**"

Atenciosamente,

Prof. Dr. Trajano Sardenberg
Coordenador do CEP

Anexo 4

Ficha de anamnese preenchida durante a consulta.



FICHA DE ANAMNESE e Fonoaudiologia – SULCUS VOCALIS

1

1. Identificação:

Nome: _____

Nasc.: ____/____/____ Idade: _____ Local de nasc. : _____

Data de hoje: ____/____/____ RG-HC: _____ SAG: _____

Mãe: _____

Idade: _____ Profissão: _____ Escolaridade: _____

Pai: _____

Idade: _____ Profissão: _____ Escolaridade: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ Telefone: _____

Encaminhado por: _____

1. Antecedentes Familiais

Deficiência mental _____

Recorrência familiar da doença semelhante: _____

Caso de malformação na família: _____

Recorrência familiar de alguma outra doença: _____

Consangüinidade entre os pais? () Tipo _____

2. Heredograma

2

Resumo dos Achados:

Exames Solicitados e Resultados de Exames:

Atendido por: _____ em: ____/____/____