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

MARIA CRISTINA CRÊS

**Avaliação do crescimento e desenvolvimento puberal de
crianças e adolescentes de 10 a 18 anos e 6 meses com fissuras
labiopalatinas**

**BAURU
2014**

MARIA CRISTINA CRÊS

**Avaliação do crescimento e desenvolvimento puberal de
crianças e adolescentes de 10 a 18 anos e 6 meses com fissuras
labiopalatinas**

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

Área de Concentração: Fissuras Orofaciais e
Anomalias Relacionadas

Orientadora: Profa. Dra. Ilza Lazarini Marques

**BAURU
2014**

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS

Rua Silvio Marchione, 3-20

Caixa Postal: 1501

17012-900 – Bauru – SP – Brasil

Telefone: (14) 3235-8000

Prof. Dr. Marco Antônio Zago – Reitor da USP

Dra. Regina Célia Bortoleto Amantini – Superintendente do HRAC/USP

Autorizo, exclusivamente, para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação.

Maria Cristina Crês

Bauru, ____ de _____ de 2014.

Crês, Maria Cristina
C919a Avaliação do crescimento e desenvolvimento
 puberal de crianças e adolescentes de 10 a 18 anos e
 6 meses com fissuras labiopalatinas / Maria Cristina
 Crês. Bauru, 2014.
 84p.; il.; 30cm.

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

Orientadora: Profa. Dra. Ilza Lazarini Marques

1. Fissura labial. 2. Crescimento. 3. Puberdade.
4. Peso corporal. 5. Estado nutricional.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Maria Cristina Crês

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

Área de Concentração: Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas

Aprovado em: ____ / ____ / ____

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Profa. Dra. Ilza Lazarini Marques - Orientadora

Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais - USP

Profa. Dra. Daniela Gamba Garib Carreira

Presidente da Comissão de Pós-Graduação do HRAC-USP

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

DEDICATÓRIA

À **Inteligência Universal**,
que tudo permeia.
A todos os meus **mestres** de vida.
Aos meus **pacientes**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha orientadora, **Profa. Dra. Ilza Lazarini Marques**, que desde o início me incentivou à pesquisa de pós-graduação e deu o necessário apoio à sua continuidade.

À **Profa. Dra. Heloisa Bettiol** e ao **Prof. Dr. Marco Antonio Barbieri**, pela participação em relevantes discussões, que muito contribuíram para o direcionamento desta pesquisa. Igualmente agradeço ao **Prof. Dr. Kuruvilla Joseph Abraham** pela importante colaboração na análise estatística dos dados.

À direção do Hospital Estadual Bauru - HEB, nomeadamente ao Diretor Executivo, **Prof. Dr. Luiz Eduardo Naresse**, por autorizar a flexibilização do horário de atendimento do ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, imprescindível para o acompanhamento das atividades didáticas do programa de Pós-graduação.

Agradeço à coordenação do Programa de Pós-Graduação do HRAC-USP, na pessoa da **Profa. Dra. Daniela Gamba Garib Carreira**, pelo empenho em oferecer um programa de qualidade. Aos **funcionários do ambulatório de pediatria do HRAC-USP**, que facilitaram a coleta de dados. Sou igualmente grata aos **funcionários da Pós-Graduação do HRAC-USP**, pelo atendimento sempre atencioso e esclarecedor.

Agradeço a todos os **pacientes** que aceitaram participar desta pesquisa, permitindo que fossem examinados.

Ao meu irmão **Sérgio Crês** e ao meu amigo **Fernando Perri** que revisaram os meus textos em inglês.

À minha **avó Maria** (*in memoriam*), à minha **mãe Inês** (*in memoriam*) e ao meu pai **Guido** que, muito cedo, se empenharam para me dar a oportunidade de estudar.

Por último, mas não menos importante, agradeço ao meu marido, **Olympio Pinheiro**, que sempre me incentivou e esteve presente ao meu lado, me apoiando, nos momentos mais difíceis.

*“A Criança Nova que habita onde vivo
Dá-me uma mão a mim
E a outra a tudo que existe
E assim vamos os três pelo caminho que houver,
Saltando e cantando e rindo
E gozando o nosso segredo comum
Que é o de saber por toda a parte
Que não há mistério no mundo
E que tudo vale a pena.”*

Alberto Caeiro / Fernando Pessoa

RESUMO

Crês MC. Avaliação do crescimento e desenvolvimento puberal de crianças e adolescentes de 10 a 18 anos e 6 meses com fissuras labiopalatinas [dissertação]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2014.

Este estudo avaliou o crescimento físico e desenvolvimento puberal de crianças e adolescentes de 10 anos a 18 anos e 6 meses com fissuras labiopalatinas (FLP). Foi realizado um estudo descritivo transversal, de uma amostra com 346 pacientes com fissuras labiopalatinas, atendidas no ambulatório do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, da Universidade de São Paulo (HRAC-USP), Bauru, São Paulo. Os pacientes foram analisados separadamente por gênero e foram agrupados de acordo com o tipo de fissura em três grupos: Grupo 1 - fissura de lábio isolado (FLI); Grupo 2 - fissura de lábio e palato (FL+P); e Grupo 3 - fissura de palato isolado (FPI). Foram excluídos os pacientes com síndromes associadas, ou com doenças que comprometam o estado geral e o crescimento. Foram obtidas medidas de peso e estatura. Para o cálculo do percentil e do escore z da estatura e do Índice de Massa Corporal (IMC) foi utilizado o programa WHO AnthroPlus (version 1.0.4, 2009). O estadiamento puberal foi avaliado segundo os Estágios de Tanner. Para comparar as estaturas entre os pacientes dos três grupos de FLP, nos diferentes Estágios de Tanner, foi utilizado o teste de ANOVA. O IMC dos meninos e das meninas, a frequência de puberdade atrasada nos meninos e meninas e a frequência de puberdade precoce nas meninas, com FLP, foi semelhante ao esperado para adolescentes da população geral. A estatura das meninas com FPI foi significativamente menor que a das meninas com outros tipos de FLP, mas somente nos estágios finais do desenvolvimento puberal. Não foram encontradas diferenças significantes entre as estaturas dos meninos com diferentes tipos de FLP, para a faixa etária estudada.

Palavras-chave: Fissura labiopalatina. Puberdade. Estatura. Peso corporal. Estado nutricional.

ABSTRACT

Crês MC. Evaluation of growth and puberty of children and adolescents from 10-18 years and 6 months with cleft lip and palate [dissertation]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2014.

This study evaluated growth and puberty in children and adolescents from 10 to 18 years and 6 months of age with cleft lip and palate (CLP). A descriptive cross-sectional study of a sample of 346 patients with cleft lip and palate treated at the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies, University of São Paulo (HRAC-USP), Bauru, São Paulo was performed. Patients were analyzed separately by gender and were grouped according to the type of cleft into three groups: Group 1 - isolated cleft lip (ICL); Group 2 - cleft lip and palate (CL+P); and Group 3 - cleft palate alone (ICP). Patients with associated syndromes or diseases that compromise the overall status and growth were excluded. Measurements of weight and height were obtained. To calculate the percentile and z-score for height and Body Mass Index (BMI) WHO AnthroPlus program (version 1.0.4, 2009) was used. The pubertal stage was assessed according to Tanner stages. For comparison of height among three groups of patients with CLP in different stages of Tanner, the ANOVA test was used. The BMI of boys and girls, the frequency of delayed puberty in boys and girls and the frequency of precocious puberty in girls with CLP were similar to those expected for the general population of adolescents. The height of girls with ICP was significantly lower than girls with other type of CLP, but only in the final stages of pubertal development. No significant differences were found between the height of children with different types of FLP, for the age group studied.

Keywords: Cleft lip and palate. Puberty. Body heigth. Body weight. Nutritional status.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Estadiamento maturacional de Tanner.....	26
Figura 2 -	Frequência dos diferentes tipos de fissura labiopalatina em meninos.....	51
Figura 3 -	Frequência dos diferentes tipos de fissura labiopalatina em meninas.....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição dos adolescentes de acordo com o tipo de fissura labiopalatina e o gênero	51
Tabela 2 -	Porcentagem de índice de massa corporal em meninos com diferentes tipos de fissura labiopalatina	52
Tabela 3 -	Porcentagem de Índice de Massa Corporal em meninas com diferentes tipos de fissura labiopalatina	53
Tabela 4 -	Distribuição dos adolescentes com fissura labiopalatina de acordo com os Estágios de Tanner (desenvolvimento mamário em meninas e desenvolvimento genital em meninos).....	53
Tabela 5 -	Distribuição dos meninos com fissura de lábio isolado, de acordo com o desenvolvimento genital (G) e faixa etária	53
Tabela 6 -	Distribuição dos meninos com fissura de lábio e palato, de acordo com o desenvolvimento genital (G) e faixa etária	54
Tabela 7 -	Distribuição dos meninos com fissura de palato isolado, de acordo com o desenvolvimento genital (G) e faixa etária.....	54
Tabela 8 -	Distribuição das meninas com fissura de lábio isolado, de acordo com o desenvolvimento mamário (M), faixa etária e ocorrência de menarca	54
Tabela 9 -	Distribuição das meninas com fissura de lábio e palato, de acordo com o desenvolvimento mamário (M), faixa etária e ocorrência de menarca	54
Tabela 10 -	Distribuição das meninas com fissura de palato isolado, de acordo com o desenvolvimento mamário (M), faixa etária e ocorrência de menarca.....	55
Tabela 11 -	Idade média da menarca em meninas com diferentes tipos de fissura labiopalatina.....	55
Tabela 12 -	Distribuição dos meninos com diferentes tipos de fissura labiopalatina, segundo os agrupamentos dos Estágios de Tanner ...	56

Tabela 13 - Distribuição das meninas com diferentes tipos de fissura labiopalatina, segundo os agrupamentos dos Estágios de Tanner ...	56
Tabela 14 - Estatura média e escore z médio das estaturas dos meninos do Grupo C, de acordo com o tipo de fissura labiopalatina.....	57
Tabela 15 - Estatura média e escore z médio das estaturas das meninas do Grupo C, de acordo com o tipo de fissura labiopalatina.....	57
Tabela 16 - Resultados do teste <i>post-hoc</i> de Tukey, em meninas do Grupo C, na comparação entre as estaturas nos diferentes tipos de fissura labiopalatina	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
AE	Alta estatura
AP	Atraso puberal
BE	Baixa estatura
BP	Baixo peso
DP	Desvio padrão
EN	Estatura normal
FL+P	Fissura de lábio e palato
FLI	Fissura de lábio isolada
FLP	Fissuras labiopalatinas
FPI	Fissura de palato isolada
FSH	Hormônio folículo estimulante
GH	Hormônio de crescimento
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofinas
HRAC	Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IGF	<i>Insulin like growth factor</i>
IMC	Índice de massa corporal
LH	Hormônio luteinizante
OB	Obesidade
OMS	Organização Mundial de Saúde
PP	Puberdade precoce
PRL	Prolactina
SIHSUS	Sistema de Informações Hospitalares do SUS
SINASC	Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos
SNC	Sistema nervoso central
SP	Sobrepeso
TSH	Hormônio tireotrófico
VC	Velocidade de crescimento

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	FISSURAS LABIOPALATINAS	15
1.1.1	Epidemiologia das fissuras labiopalatinas	15
1.1.2	Etiologia das fissuras labiopalatinas	16
1.1.3	Embriogênese das fissuras labiopalatinas	17
1.1.4	Classificação das fissuras labiopalatinas	19
1.2	CRESCIMENTO	20
1.2.1	Avaliação do crescimento e peso	21
1.2.2	Embriogênese da hipófise e hipotálamo	23
1.3	PUBERDADE	25
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	29
3	OBJETIVOS	35
3.1	OBJETIVO GERAL.....	37
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	37
4	JUSTIFICATIVA	39
5	CASUÍSTICA E MÉTODOS	43
6	RESULTADOS	49
7	DISCUSSÃO	59
8	CONCLUSÃO.....	67
	REFERÊNCIAS	71
	ANEXOS	79

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 FISSURAS LABIOPALATINAS

As Fissuras Labiopalatinas (FLP) são malformações da face, que se caracterizam por distúrbios morfológicos da linha média do corpo, comprometendo a anatomia e funcionalidade da face, com graus diferentes de severidade. Podem acometer somente o lábio (FLI), o lábio associado ao palato (FL+P) ou somente palato (FPI). São uma das mais frequentes malformações na espécie humana, sendo reconhecidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um relevante problema de saúde pública (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

1.1.1 Epidemiologia das fissuras labiopalatinas

A prevalência média mundial das FLP é de 1 a 2 indivíduos com fissura de lábio e/ou palato para cada 1.000 nascimentos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002). Ocorre em aproximadamente 1 em cada 750 nascidos vivos nos Estados Unidos, com frequência maior entre os asiáticos e alguns índios norte-americanos (cerca de 1:400). São relativamente menos frequentes entre os africanos e africano-americanos (cerca de 1:1500) (YU et al., 2009). No Brasil admite-se a ocorrência em torno de 1:650 nascimentos (NAGEN FILHO; MORAIS; ROCHA, 1968).

Embora as fissuras de lábio estejam frequentemente associadas com as fissuras de palato, elas têm etiologias muito diferentes e os estudos mostram diferenças na incidência, na prevalência entre os gêneros e na relação com defeitos congênitos associados.

A FLI ocorre com uma incidência de cerca de 1/1000 de nascimentos e a FPI tem uma incidência média de 0,7/1000 nascimentos. A incidência de FLI ou FL+P varia de 2,1/1000 no Japão para 0,4/1000 Nigéria, sendo a variação geográfica menos importante do que as diferenças étnicas. Em contraste, a incidência da FPI mostra pouca variação em diferentes grupos raciais. Geralmente as FLI ou FL+P são

mais frequentes no sexo masculino, enquanto a FPI é mais frequente no sexo feminino (MUHAMAD, 2012).

Segundo os dados do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIHSUS) e o Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) foram registrados no Brasil, de 1998 a 2002, 5.764 novos casos de fissuras orofaciais de 15.786.107 nascidos vivos. Esses dados representam uma prevalência de fissuras orofaciais no Brasil de 0,36 por mil nascidos vivos, num período de cinco anos, com uma proporção de 1,6 homens para cada mulher (RODRIGUES et al., 2009). No entanto, os dados epidemiológicos de um estudo longitudinal, realizado em Bauru, SP, com a população escolar, revelou uma prevalência de 1,54 fissuras orais por 1.000 nascidos vivos (NAGEN FILHO; MORAIS; ROCHA, 1968).

1.1.2 Etiologia das fissuras labiopalatinas

A sequência de processos que resultam na formação do lábio e do palato estende-se, na espécie humana, por mais de 15 dias. Muitos sistemas em desenvolvimento podem ser perturbados por influências teratogênicas simultâneas, que operam durante o longo período de diferenciação morfológica. Segundo Muhamad (2012), estudos recentes têm enfatizado o fato de que uma parcela significativa de crianças com fissuras têm a fenda como uma característica de um padrão mais amplo de malformação.

É importante reconhecer que os defeitos estruturais não são, na maior parte dos casos, associados aleatoriamente. A presença de outras malformações maiores e menores, em associação com uma fenda implica em um único fator etiológico - genético ou teratogênico - que produziu o padrão como um todo. Quando as FLP estão associadas a outras anomalias constituem as fissuras sindrômicas e são mais raras que as não sindrômicas. Mais de 200 síndromes que envolvem as FLP já foram descritas, sendo a FPI a fissura mais frequente nos casos de pacientes com fissuras sindrômicas. As FLP com anomalias ou síndromes associadas podem ser de etiologia genética, cromossômica ou por exposição a fatores teratogênicos. As FLP sem anomalias ou síndromes associadas, alvo deste nosso estudo, apresentam

uma etiologia mais complexa, resultando da interação de fatores genéticos e fatores ambientais (GARIB et al., 2010).

Muitos são os fatores genéticos envolvidos, caracterizando um padrão de herança poligênica. Esses genes interagem com intensidades diferentes com os fatores ambientais e somente quando um limiar crítico é atingido, a malformação se manifesta. Carinci et al. (2007) revisaram os fatores genéticos envolvidos na etiologia das FLP e identificaram origens genéticas distintas entre as fissuras de lábio, associados ou não a fissuras de palato, e as fissuras de palato isoladas.

Entre os diversos fatores ambientais envolvidos, os principais são o tabagismo, a ingestão de bebidas alcoólicas, deficiências vitamínicas (folatos) e drogas anticonvulsivantes (fenitoínas). Outros possíveis fatores como o estresse, os benzodiazepínicos, algumas doenças virais (gripe por vírus influenza e sarampo) ou a febre relacionada a elas, radiação ionizante e certos pesticidas, ainda estão sendo objeto de estudo (GARIB et al., 2010).

1.1.3 Embriogênese das fissuras labiopalatinas

Conforme descrito por Moore e Persaud (2008a), na terceira semana após a fecundação, o embrião diferencia-se em 3 camadas germinativas: Endoderma, Mesoderma e Ectoderma. O ectoderma dará origem ao tubo neural e a crista neural. No início da quarta semana ocorre a migração e a proliferação de massas de células da crista neural para a futura região da cabeça e pescoço, desenvolvendo os arcos faríngeos. Essas estruturas evoluirão de modo a contribuir para a formação da face, das cavidades nasais, da boca, da laringe, da faringe e do pescoço.

Do primeiro arco faríngeo se originam cinco saliências: uma saliência frontonasal e dois pares de saliências, um par maxilar e um par mandibular que, juntas, formarão o grande estomodeu primitivo (boca primitiva). A face se forma da quarta à oitava semana ao redor dessa boca primitiva.

A saliência frontonasal, através das proeminências nasais laterais e das proeminências nasais mediais, formará a testa, o dorso e o nariz. As saliências maxilares formarão a parte superior das bochechas e a maior parte do lábio

superior. As saliências mandibulares formarão o queixo, o lábio inferior e as regiões inferiores da bochecha. A fissura de lábio resulta da não fusão do lábio superior e da parte anterior da maxila durante o período da quinta à sétima semana gestacional.

A formação do palato inicia-se no final da quinta semana e completa-se na décima segunda semana gestacional, sendo o período mais crítico da sexta à nona semana. O palato se desenvolve em dois estágios: palato primário e palato secundário.

No início da sexta semana, após a fusão das saliências nasais mediais, surge desta fusão um segmento intermaxilar (o processo palatino mediano), que vai dar origem ao palato primário. Essa estrutura vai dar origem à parte pré-maxilar da maxila que é uma pequena porção do palato duro (a porção anterior ao forame incisivo). Também na sexta semana, os processos palatinos laterais têm origem nas faces internas das saliências maxilares. Inicialmente, crescem para baixo, ao lado da língua.

Depois, durante a sétima e oitava semana, tornam-se horizontais, como duas prateleiras e crescem em sentido de uma para a outra, para se fundirem no final da décima semana, na linha média, atrás do forâmen incisivo, formando o palato secundário. As porções mais posteriores desses processos são as últimas a se fundirem e formarão a úvula (MOORE; PERSAUD, 2008a).

Todos esses fenômenos devem agir em perfeita harmonia em um curto período de tempo. Os distúrbios em qualquer um desses eventos pode levar à incapacidade dos processos palatinos se fundirem, e resultar na fenda palatina, com ou sem fissura labial.

Há uma associação frequente entre fissura labial e a fissura palatina. Estudos em animais sugerem que, após a falha da fusão labial há um crescimento excessivo dos tecidos pró-labiais, desviando incorretamente a posição da língua dentro da cavidade nasal, o que poderia acarretar um atraso no movimento de uma ou ambas as lâminas palatinas, de modo que as possibilidades de fusão palatal ficassem perdidas (MUHAMAD, 2012).

O processo de migração das células, o desenvolvimento e a fusão dos processos faciais e a diferenciação dos tecidos são três importantes eventos que levam à aparência de adulto. Fatores que possam interferir, em qualquer uma dessas etapas, podem levar a formação de FLI, FL+P ou FPI (MOORE; PERSAUD, 2008a).

1.1.4 Classificação das fissuras labiopalatinas

Várias classificações são propostas, devido à grande variedade na extensão das fissuras e das estruturas envolvidas. Entre os vários métodos de se classificar as fissuras, a classificação de Spina, adotada pelo HRAC-USP, tem como base dois princípios: a morfologia e a origem embriológica (SPINA et al., 1972). Essa classificação usa, como referência anatômica, o forame incisivo, que separa o palato primário do palato secundário na vida pré-natal. Essa referência permite classificar as fissuras em três principais grupos:

- Fissuras pré-forame incisivo (fissura de palato primário), que acometem o lábio isoladamente, podem ser unilaterais, bilaterais ou medianas, e de extensão variável (FLI);
- Fissuras transforame incisivo (fissuras de palato primário e secundário simultaneamente com acometimento da arcada dentária), que acometem o lábio associadas ao palato ou fissuras pré e pós-forame incisivo (fissuras de palato primário e secundário simultaneamente sem acometimento da arcada dentária) (FL+P); também podem ser unilaterais, bilaterais ou medianas;
- Fissuras pós-forame incisivo (fissuras de palato secundário), que acometem o palato isoladamente, sempre encontradas numa posição mediana, com extensão e largura variadas (FPI). Estas, por sua vez, podem ser completas, se atingem o palato duro e o palato mole, ou incompletas, se atingem somente o palato mole (SILVA FILHO et al., 1992; GARIB et al., 2010).

As FLP não causam óbito por causa das estruturas envolvidas, porém, podem prejudicar muitas funções tais como a alimentação, a fala, a audição, a respiração e o desenvolvimento facial e dental. Além disto, estas malformações causam frequentemente dificuldades emocionais, psico-sociais e educacionais, associadas a uma grande demanda de investimentos financeiros para seu tratamento.

1.2 CRESCIMENTO

O crescimento físico de crianças e adolescentes é um processo dinâmico e influenciado por fatores genéticos, hormonais, psicossociais e ambientais. Alterações no processo fisiológico de crescimento podem influenciar na formação da autoimagem e no desenvolvimento social do indivíduo, constituindo frequentemente, uma preocupação para os pais (LONGUI, 1998).

O crescimento em estatura não tem velocidade constante e varia de acordo com a idade da criança e os diferentes fatores fisiológicos que regulam o crescimento. Para um melhor entendimento dos fatores que atuam no processo de crescimento do ser humano, podemos definir o crescimento em 4 etapas: pré-natal, lactância, segunda infância (ou infância propriamente dita) e adolescência (NICOL et al., 2010).

O período pré-natal é a fase de maior velocidade de crescimento (VC), com VC variando de 1,2 a 1,5cm / semana, chegando a atingir 2,5cm / semana no meio da gestação. Nessa fase, os efeitos da nutrição fetal, dependentes de fatores maternos e uterinos, a ação do hormônio insulina e dos fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF), independentes do hormônio de crescimento (GH), são os principais determinantes do tamanho do recém-nascido, em média 50cm.

Após o nascimento até os 2 anos de idade, fase de lactância, a VC ainda é alta, mas vai decrescendo em relação ao período pré-natal, e a criança cresce em média 25cm / ano e declina para 15cm / ano no final do segundo ano. Essa fase ainda recebe muita influência da nutrição, e o hormônio tireoidiano é um dos principais fatores responsáveis pelo crescimento linear.

Na segunda infância, a VC é mais baixa e constante, variando de 4-6cm / ano e o GH assume importância na regulação do crescimento, juntamente com a nutrição e o hormônio tireoidiano.

Na fase da Adolescência, sob a influência da nutrição, do hormônio tireoidiano, e com secreção aumentada do GH e dos hormônios sexuais (andrógenos e estrógenos) a VC novamente se eleva, com pico médio de 8-10cm / ano no sexo feminino e de 10-12cm / ano no sexo masculino (LOURENÇO; QUEIROZ, 2010).

Todas as fases do crescimento dependem da herança genética de cada indivíduo e da interação com fatores ambientais. Como já foi referido, a presença de doenças, fatores físicos, fatores químicos, alterações ambientais e fatores psicossociais podem interferir no crescimento, facilitando ou impossibilitando a sua total expressão gênica.

Deste modo, as fissuras que acometem o lábio e o palato, ou o palato isoladamente podem levar a dificuldades alimentares, como também predispor os pacientes a infecções repetidas das vias aéreas superiores e do ouvido médio. Esse fato pode ter como consequência uma restrição do ganho de peso e prejudicar o crescimento, principalmente nos dois primeiros anos de vida, faixa etária mais susceptível a agravos ambientais (SETH; MC-WILLIAM, 1988; MONTAGNOLI et al., 2005; MARQUES et al., 2009).

Após os dois primeiros anos de idade, os fatores biológicos são mais importantes do que os ambientais na determinação do crescimento físico e maturação sexual (COY et al., 2000). Geralmente, após essa idade, o palato já foi fechado cirurgicamente. Além disso, a criança desenvolve grande capacidade de se adaptar à esta anomalia e superar as dificuldades alimentares mesmo com o palato aberto (LEE; NUNN; WRIGHT, 1997).

Na literatura médica especializada existem estudos sobre a deficiência de hormônio de crescimento associado a FLP, com manifestação a partir dos dois anos de idade (LARON; TAUBE; KAPLAN, 1969; ROITMAN; LARON, 1978; RUDMAN et al., 1978). Estes dados não foram confirmados por outros estudos (KÖSTER; BUTENANDT; COERDT, 1984), sendo ainda um assunto objeto de controvérsia.

1.2.1 Avaliação do crescimento e peso

A Auxologia (auxo, do grego: *áuxé*= crescimento; e logia, *de lógos*= estudo, tratado) (CUNHA, 1982) é a ciência que estuda o crescimento e o desenvolvimento do ser humano. Através da auxologia foram definidos modelos de crescimento na infância e na adolescência, as curvas de crescimento, que podem ser usados para avaliação individual ou social.

Existem curvas para as mais variadas síndromes genéticas (síndrome de Down, síndrome de Turner, síndrome de Marfan, acondroplasia e outras), que auxiliam no seguimento clínico dessas crianças que crescem, em geral, num padrão próprio para cada síndrome.

Para uma avaliação correta do crescimento devem-se realizar medidas precisas, com instrumentos adequados. Através da antropometria foram definidas técnicas corretas para obtenção das medidas corporais. As crianças com até dois anos devem ser medidas em decúbito dorsal, em extensão total. A partir dos dois anos de idade, a medida da estatura deve ser obtida na posição em pé e as crianças devem estar descalças e alinhadas corretamente. Para obtenção do peso devem ser usadas balanças calibradas regularmente e as crianças devem estar usando o mínimo de roupa possível (NICOL et al., 2010).

Com as medidas de peso e estatura pode-se calcular o Índice de Massa Corporal (IMC). Calcula-se dividindo o peso em quilogramas pelo quadrado da altura em metros. O IMC auxilia na definição do estado nutricional do indivíduo. Esse índice ajusta o peso para altura, mas não diferencia o aumento de peso por aumento de massa magra, gordura ou retenção de fluidos e, portanto, deve ser interpretado em conjunto com outras medidas (MADISON; BOSTON, 2010).

Buscando estabelecer um referência internacional para ser utilizada para avaliar o crescimento e o estado nutricional de crianças, em abril de 2006, a Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou novas curvas de peso e de estatura para crianças menores de 5 anos. Essas curvas foram baseadas em um estudo longitudinal com crianças entre o nascimento e 24 meses e um estudo transversal de crianças entre 18 e 71 meses. Esses estudos abrangeram diferentes continentes (África, Américas, Ásia e Europa) e tiveram como objetivo construir um novo padrão que represente o crescimento infantil estatisticamente normal, sob condições ambientais ótimas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006).

Para crianças a partir dos 5 anos e adolescentes até 19 anos, a OMS optou por reconstruir, através de métodos estatísticos mais modernos, a referência de crescimento que era recomendada anteriormente para essa faixa etária, a do *National Center for Health Statistics* (NCHS) de 1977. Em setembro de 2007, a OMS lançou as novas curvas de peso e crescimento para a idade de 5 a 19 anos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007a).

Essas novas curvas de peso, estatura e IMC desenvolvidas pela OMS, e recomendadas pelo Ministério da Saúde do Brasil desde 2009, tem pontos de corte em percentil e escore z, que auxiliam o diagnóstico do estado nutricional e dos distúrbios de crescimento.

Segundo a OMS, para avaliação da estatura, considera-se como variação da normalidade valores entre o 3º e o 97º percentil ou escore z igual ou maior que -2 desvios-padrão (DP) e menor ou igual a +2 DP. As crianças com estatura abaixo do 3º percentil (escore z menor que -2 DP), são consideradas crianças com baixa estatura (BE) e aquelas acima do 97º percentil (escore z maior que +2 DP), consideradas com alta estatura (AE) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1995).

Para avaliar o IMC, considera-se como baixo peso (BP), valores abaixo do 3º percentil (escore z menor que -2 DP), como sobrepeso (SP), valores entre o percentil 85º e 97º (escore z maior ou igual a +1 DP e menor ou igual a +2 DP), e como obesidade (OB) valores acima do 97º percentil (escore z maior que +2 DP) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007b).

1.2.2 Embriogênese da hipófise e hipotálamo

De acordo com a descrição de Moore e Persaud (2008b), durante a quarta semana, o encéfalo começa a se desenvolver a partir da porção cefálica do tubo neural. O encéfalo se divide em três porções: anterior (prosencéfalo), média (mesencéfalo) e posterior (rombencéfalo). A partir da quinta semana o prosencéfalo se divide em telencéfalo e o diencéfalo. Esse último dará origem ao tálamo, hipotálamo e epitálamo. O hipotálamo desempenha papel central na regulação da função da hipófise.

A hipófise se desenvolve da terceira à oitava semana de gestação e tem origem ectodérmica. Origina-se de duas fontes:

- a porção anterior, proveniente de uma evaginação do teto ectodérmico do estomodeu, o divertículo hipofisário (bolsa de Rathke), que originará a adenoipófise;

- a porção posterior, uma invaginação do neuroectoderma do diencéfalo, o divertículo neuroipofisário, que originará a neuroipófise.

Na terceira semana, a adenoipófise, projeta-se do teto do estomodeu para se fundir, em torno da quinta semana, com a neuroipófise, uma invaginação ventral do diencéfalo. A porção da parede posterior da bolsa de Rathke que fica em contato com a neuroipófise, se desenvolverá no lobo intermediário. Na sexta semana, a conexão da bolsa de Rathke com a cavidade oral desaparece (MOORE; PERSAUD, 2008b).

A adenoipófise produz o hormônio de crescimento (GH), os hormônios gonadotróficos, que são o hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH), o hormônio tireotrófico (TSH), o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e a prolactina (PRL). Estes hormônios são, entre outros fatores, responsáveis pelo crescimento e desenvolvimento das crianças e adolescentes (MOLINA, 2007).

Nopoulos et al. (2002), ao avaliar imagens de ressonância magnética de cérebro de 46 indivíduos adultos masculinos com FLP, sem síndromes associadas, mostraram alterações significativas na morfologia do cérebro, com aumentos anormais de regiões anteriores do cérebro e diminuição do volume da parte posterior do cérebro e cerebelo, sendo o lobo temporal esquerdo o mais afetado. Além disso, essas anormalidades estruturais foram diretamente relacionados à disfunção cognitiva. Os autores destacam a importante relação e interação entre o desenvolvimento da face e do cérebro.

Outros estudos também demonstram alterações cerebrais e desenvolvimento anormal do cérebro dos pacientes com FLP (NOPOULOS et al., 2001; MUELLER et al., 2007; NOPOULOS et al., 2007). Van der Plas et al. (2012) avaliou o volume da hipófise de 79 pacientes com FLP, de 7 a 25 anos, sem síndromes associadas e comparou com pacientes sem FLP. O autor não encontrou diferenças anatômicas, mas salienta que isso não significa, necessariamente, que não existam alterações funcionais da hipófise que possam causar diminuição da estatura e do IMC.

Embora a embriogênese do palato e da hipófise não sejam dependentes, podemos observar que tanto a hipófise quanto a estrutura da face, que formarão o lábio e o palato, têm origem ectodérmica, estão espacialmente muito próximas nas fases iniciais de sua formação e se desenvolvem no mesmo período embrionário. A

ação de um agente teratogênico nesse período embrionário, durante a formação destas estruturas, poderia eventualmente acometê-las simultaneamente, levando à formação de FLP e alterações anatômicas e/ou funcionais da hipófise (RUDMAN et al., 1978).

1.3 PUBERDADE

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a adolescência é o período da vida que vai dos dez aos vinte anos incompletos, em que ocorrem numerosas transformações relacionadas aos aspectos físicos, psíquicos e sociais do indivíduo. A puberdade se refere às mudanças biológicas, resultantes do processo fisiológico de maturação hormonal e crescimento somático, que torna o indivíduo apto para reprodução. Pode ser influenciado por fatores intrínsecos e ambientais (LOURENÇO; QUEIROZ, 2010).

Para o desenvolvimento da puberdade é necessário que o eixo hipotálamo-hipófise-gonadas seja ativado. O hipotálamo produz o hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH), que de modo pulsátil estimula a hipófise a produzir as gonadotrofinas (FSH e LH), que vão estimular as gônadas, os ovários nas meninas e os testículos nos meninos, para que produzam os esteróides sexuais, que desenvolverão os caracteres sexuais secundários (NAKAMOTO; FRANKLIN; GEFFNER, 2010).

Geralmente a primeira manifestação da puberdade nas meninas é o aparecimento das mamas (telarca) e nos meninos é o aumento do volume dos testículos, mas raramente percebido por eles. A medida do volume testicular pode ser melhor avaliada na prática clínica com o auxílio de um orquidômetro, sendo um dos modelos usados o orquidômetro de Prader, que mede o volume dos testículos em centímetros cúbicos. Em geral, a telarca ocorre nas meninas, em idade média de 9,7 anos (± 3 anos). A menarca, aparecimento da primeira menstruação, é um evento que ocorre em média dois anos após o início da telarca, em média aos 12,2 anos ($\pm 2,4$ anos). Nos meninos, o aumento do volume testicular ($\geq 4 \text{ cm}^3$ ou maior diâmetro testicular maior que 2,5cm), caracteriza o início da puberdade, ocorre, em média, aos 10,9 anos (LOURENÇO; QUEIROZ, 2010).

A sequência do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários na adolescência foi caracterizada por Tanner (1962) (Figura 1). Esse autor descreveu cinco estágios, conforme o aparecimento de mamas e pêlos pubianos em meninas e desenvolvimento genital e de pêlos pubianos em meninos, sendo o estágio 1, o infantil, e o estágio 5, o adulto.

Desenvolvimento mamário - gênero feminino
M1 = Mama infantil, com elevação somente da papila.
M2 = Broto mamário: aumento inicial da glândula mamária, com elevação da aréola e papila, formando uma pequena saliência. Aumenta o diâmetro da aréola, e modifica-se sua textura.
M3 = Maior aumento da mama e da aréola, mas sem separação de seus contornos.
M4 = Maior crescimento da mama e da aréola, sendo que esta agora forma uma segunda saliência acima do contorno da mama.
M5 = Mamas com aspecto adulto. O contorno areolar novamente incorporado ao contorno da mama.
Desenvolvimento Genital - gênero masculino
G1 = Pênis, testículos e escroto de tamanho e proporções infantis.
G2 = Aumento inicial do volume testicular (>3cm ³). Pele escrotal muda de textura e torna-se avermelhada. Aumento do pênis mínimo ou ausente.
G3 = Crescimento peniano, principalmente em comprimento. Maior crescimento dos testículos e escroto.
G4 = Continua o crescimento peniano, agora principalmente em diâmetro, e com maior desenvolvimento da glândula. Maior crescimento dos testículos e do escroto, cuja pele se torna mais pigmentada.
G5 = Desenvolvimento completo da genitália, que assume tamanho e forma adulta.
Pilosidade pubiana - gêneros feminino e masculino
P1 = Ausência de pêlos pubianos. Pode haver uma leve penugem semelhante à observada na parede abdominal.
P2 = Aparecimento de pêlos longos e finos, levemente pigmentados, lisos ou pouco encaracolados, principalmente na base do pênis (ou ao longo dos grandes lábios).
P3 = Maior quantidade de pêlos, agora mais grossos, escuros e encaracolados, espalhando-se esparsamente pela sínfise púbica.
P4 = Pêlos do tipo adulto, cobrindo mais densamente a região púbica, mas ainda sem atingir a face interna das coxas.
P5 = Pilosidade pubiana igual à do adulto, em quantidade e distribuição, invadindo a face interna das coxas.
P6 = Extensão dos pêlos para cima da região púbica.

Fonte: TANNER, 1962.

Figura 1 - Estadiamento maturacional de Tanner

A puberdade precoce é definida como o aparecimento dos caracteres sexuais, na menina, antes dos 8 anos, e no menino, antes dos 9 anos. A menarca antes dos 9 anos na menina pode ser considerada um critério adicional de puberdade precoce (CAREL; LÉGER, 2008; MACEDO et al., 2014).

É definido como puberdade atrasada a ausência de caracteres sexuais secundários na idade de 2 a 2,5DP acima da idade média esperada para a população em geral, correspondendo a 13 anos na menina e 14 anos no menino (NAKAMOTO; FRANKLIN; GEFNER, 2010; PALMERT; DUNKEL, 2012).

Um estudo prévio alerta para a importância do conhecimento do desenvolvimento puberal normal pela equipe de profissionais que lidam com pacientes com FLP para monitorar o crescimento e alterações da puberdade. O mesmo autor orienta que a avaliação global dos pacientes com FLP é fundamental para elaboração de um plano de tratamento envolvendo o paciente e seus familiares. Refere ainda que a puberdade precoce é rara em pacientes com FLP, mas que a puberdade atrasada é mais frequente, como consequência de defeitos sutis na linha média do sistema nervoso central (SNC). O autor comenta que existe uma incidência aumentada de anormalidades de linha média associado as FLP e que anormalidades no desenvolvimento do SNC podem ocorrer, mesmo nos casos em que não se demonstram as lesões anatômicas (SCHAEFER, 1995).

A puberdade é uma fase de importantes transformações corporais e de muitos conflitos psicológicos. Alterações no desenvolvimento dos processos fisiológicos desta fase podem influenciar negativamente esses pacientes, que já têm sua autoestima afetada pela presença da FLP.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

Realizou-se uma revisão de literatura pertinente, que mostrou grande variabilidade nos resultados dos estudos com relação ao crescimento de crianças e adolescentes com FLP, não existindo um consenso em relação a esse tema.

Há na literatura médica alguns relatos de casos de associação entre FLP e deficiência de hormônio de crescimento (LARON; TAUBE; KAPLAN, 1969; RUDMAN et al., 1978); entre FLP e deficiência isolada de gonadotrofinas (TUOHY; FRANKLIN, 1984); e entre FLP e múltiplas deficiências hipofisária (ROITMAN; LARON, 1978).

Vários estudos têm sido realizados com pacientes com FLP para investigar se essa malformação interfere na estatura e no ganho de peso dos pacientes afetados.

Um estudo realizado por Rudman et al. (1978), com uma amostra de 200 crianças de 7 a 14 anos de idade, com FLP, sem síndromes associadas, encontrou 12% das crianças abaixo do percentil 3, sendo que destas, 32% apresentaram deficiência de GH em testes endocrinológicos realizados. O autor refere que a amostra pode não ser uma amostra randomizada, pois as crianças avaliadas neste trabalho foram encaminhadas por cirurgiões plásticos e clínicos que poderiam ter feito uma seleção das crianças mais baixas. Esse fato poderia explicar, em parte, os resultados encontrados e discrepantes de outros estudos.

A maioria dos estudos foi realizada com crianças durante os primeiros anos de vida e alguns destes trabalhos mostraram um atraso no crescimento e ganho de peso (SETH; MC-WILLIAM, 1988; LEE; NUNN; WRIGHT, 1997; MONTAGNOLI et al., 2005; MARQUES et al., 2009; ZANATE et al., 2010). A deficiência de crescimento observada nesse período da vida pode ser atribuída a fatores ambientais, tais como dificuldades para alimentação e frequentes infecções de vias aéreas (MONTAGNOLI et al., 2005; ZANATE et al., 2010; MARQUES, 2012). A melhora dessas condições, com técnicas alimentares adequadas e a devida correção cirúrgica das FLP, pode contribuir positivamente na recuperação dessas crianças (LEE; NUNN; WRIGHT, 1997; ZANATE et al., 2010).

Um estudo realizado no HARC-USP, com uma amostra de 881 crianças de 1 a 24 meses de idade, separadas pelo tipo de fissura, mostrou prejuízo no crescimento e ganho de peso das crianças e estabeleceu curvas de crescimento para crianças com FLP unilateral, mas não confirmou o diagnóstico de baixa estatura (MARQUES et al., 2009). O mesmo autor estudou crianças de 2 a 10 anos, com o mesmo padrão de FLP e não encontrou diferenças na estatura dessas crianças com as referências da OMS (MARQUES, 2012). Outros estudos também referem que as crianças com FLP não têm redução significativa na altura ou peso com relação aos controles normais (RANALLI; MAZAHARI, 1975; DUNCAN et al., 1983; DAY, 1985).

Duncan et al. (1983) estudaram 31 crianças com FLP, sem síndromes associadas e demonstraram que essas crianças apresentavam crescimento normal, mas com estaturas inferiores ao percentil 50. Cunningham e Jerome (1997) estudaram uma amostra de 324 crianças com diferentes tipos de FLP, sem síndromes associadas, do nascimento até os 10 anos, e também encontraram uma estatura abaixo da média populacional. No entanto, a velocidade de crescimento estava aumentada em meninos e reduzida em meninas, sugerindo que meninas possam ter um risco aumentado para a baixa estatura.

Nackashi et al. (1998) estudaram crianças de 4 a 10 anos, com fissuras labiopalatinas unilaterais e não encontraram incidência aumentada de baixa estatura e observaram que a altura dessas crianças estava de acordo com a altura dos pais. Segundo esses autores, as diferenças nos resultados obtidos em outras pesquisas podem estar relacionadas ao tamanho das amostras estudadas, à heterogeneidade das amostras sem distinção pelo tipo de fissura, à presença de síndromes genéticas associadas, ao nível sócio-econômico das amostras estudadas, a diferentes critérios usados para baixa estatura e a pouca precisão na obtenção das medidas.

Poucos trabalhos abordam pacientes em faixas etárias acima dos 10 anos. Um estudo realizado com adolescentes do gênero masculino, aos 19 anos de idade observou que o peso e a estatura estão afetados nos pacientes com FLP, sendo mais frequente a baixa estatura nas FPI (PERSSON; BECKER; SVENSSON, 2007). Browsers et al. (1987) estudaram 252 crianças, de 2 a 18 anos, com diversos tipos de FLP, sem síndromes associadas, mas incluíram 10 crianças com Pierre Robin. Este

autor refere que o tipo de FLP pode ser relevante no crescimento esperado, sendo que as FL+P ou FPI podem ter risco elevado para estaturas mais baixas.

Alguns estudos têm demonstrado que muitas crianças com fissuras orofaciais têm prejuízo no crescimento linear, sem prejuízo de ganho de peso (RANALLI; MAZAHARI, 1975; FELIX-SCHOLLART; HOEKSONA; PRAHL-ANDERSON, 1992).

Koltz et al. (2012), avaliou o IMC de 59 pacientes, de 2 a 20 anos, com FLP, sem síndromes associadas e não encontrou diferenças estatisticamente significantes, mas ressalta o pequeno tamanho da amostra estudada.

Van der Plas et al. (2012) avaliaram o crescimento, o IMC e tamanho da hipófise, por ressonância magnética, de uma amostra de 87 pacientes com FLP, sem síndromes associadas e compararam com indivíduos sem fissuras. As idades variaram de 7 a 25 anos, e embora os indivíduos com FLP apresentassem estatura mais baixa e IMC menor (somente nos meninos), não houve diferenças no desenvolvimento da hipófise. No entanto, o autor sugere a possibilidade de alterações sutis, não diagnosticadas anatomicamente, que poderiam contribuir para as diferenças observadas.

Neste contexto, não foram encontrados trabalhos que avaliassem o desenvolvimento puberal de crianças e adolescentes com FLP. Como foi apresentado, o crescimento de crianças e adolescentes com FLP ainda necessita de estudos para avaliar se existem diferenças na estatura, com relação a crianças e adolescentes sem FLP. O estudo do desenvolvimento puberal pode complementar a avaliação do crescimento, bem como orientar na associação das FLP com outras possíveis deficiências hipofisárias.

A partir da hipótese de que o crescimento das crianças e adolescentes com fissuras labiopalatinas pode apresentar-se deficitário em relação às referências da OMS e com atraso no desenvolvimento puberal, este nosso trabalho avaliou o crescimento físico e desenvolvimento puberal de uma amostra de 346 adolescentes de 10 a 18 anos e 6 meses, com FLP, sem síndromes associadas.

Este trabalho também representa uma continuidade aos estudos de crescimento em pacientes com FLP já existentes no HRAC-USP, mas em faixas

etárias inferiores, complementando, desse modo, uma análise do crescimento das crianças do primeiro mês de vida até os 18 anos e 6 meses.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Estudar o crescimento somático e desenvolvimento puberal de crianças e adolescentes com fissuras labiopalatinas, dos 10 aos 18 anos e 6 meses.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o crescimento somático e desenvolvimento puberal de crianças e adolescentes com fissuras labiopalatinas, sem síndromes associadas, na faixa etária de 10 a 18 anos e 6 meses e compará-los ao crescimento e desenvolvimento puberal de crianças e adolescentes normais, levando-se em consideração o tipo de fissura e o gênero.
- Comparar o crescimento e desenvolvimento puberal entre adolescentes com diferentes tipos de fissuras: FLI e FL+P ou FPI.
- Verificar se adolescentes com fissura labiopalatina apresentam maior frequência de puberdade atrasada do que a população de adolescentes normais.

4 JUSTIFICATIVA

4 JUSTIFICATIVA

Este trabalho pretende esclarecer se adolescentes na faixa etária de 10 a 18 anos e 6 meses têm crescimento normal e se apresentam aumento na frequência de casos de puberdade atrasada. A razão deste questionamento deve-se ao fato de que esse tema ainda não é consenso na literatura médica especializada, tanto nacional quanto internacional.

Este trabalho se justifica ainda por existirem, na literatura médica, poucos trabalhos abordando o crescimento físico de adolescência com FLP e não terem sido encontrados trabalhos que avaliem as alterações puberal destes pacientes.

Além disso, esse estudo complementa os estudos já realizados no HRAC-USP, que avaliam o crescimento de crianças com fissuras labiopalatinas, mas em faixas etárias inferiores. Deste modo, teremos uma análise do crescimento das crianças e adolescentes com FLP, do primeiro mês de vida até aos 18 anos e 6 meses.

Esperamos, com esse estudo, poder auxiliar os profissionais de saúde envolvidos no seguimento clínico dos pacientes com FLP, enfatizando a necessidade da avaliação geral desses pacientes, de modo a detectar possíveis atrasos do crescimento e da puberdade.

5 CASUÍSTICA E MÉTODOS

5 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foi realizado um estudo descritivo, observacional, comparativo (GIL, 1994), transversal, com crianças e adolescentes com fissuras labiopalatinas, sem anomalias ou síndromes genéticas associadas ou outras patologias que comprometam o crescimento físico, atendidas no ambulatório do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, da Universidade de São Paulo (HRAC-USP), campus de Bauru, Brasil. A faixa etária dos pacientes estudados está compreendida entre 10 anos e 18 anos e 6 meses.

Os pacientes que estavam de acordo com os critérios definidos acima foram agendados em dias e horários pré-estabelecidos, no mesmo dia de agendamentos prévios para outros profissionais, conforme protocolo geral de tratamento da Instituição. Deste modo não houve interferências nos outros atendimentos, sem causar mais gastos aos pacientes, por mais um dia de atendimento. Todos os pacientes já tinham sua fissura operada em faixas etárias anteriores, segundo protocolo da instituição (BERTIER; TRINDADE; SILVA FILHO, 2007).

A coleta de dados foi iniciada em maio de 2013, após aprovação do projeto pelo Comitê de Ética do HRAC-USP (Anexo A) e foi finalizada em dezembro de 2013. No decorrer desse período foram examinados 353 pacientes. Sete pacientes foram excluídos da amostra: um paciente que apresentava hepatite auto-imune, e estava em uso crônico de corticoterapia; dois pacientes que nasceram prematuros e com baixo peso; um paciente em investigação para Espectro óculo-aurículo-vertebral; um paciente em tratamento para hipotireoidismo há 10 meses; e dois pacientes que não permitiram o exame dos genitais. Deste modo, a amostra final foi composta por 346 pacientes.

Todos os pacientes foram examinados pelo pesquisador, autor do presente estudo, em uma sala pré-definida do ambulatório de pediatria, com a aprovação da Diretoria do Departamento Hospitalar (Anexo B). Os pacientes foram submetidos a uma única avaliação clínica para obtenção de peso, estatura e avaliação do estadiamento puberal, após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo C) pela mãe, pai ou responsável.

Para a obtenção da estatura foi utilizado um estadiômetro de parede com escala em centímetros, e os pacientes foram medidos em pé, sem sapatos. Para obtenção do peso foi utilizado uma balança digital Balmak (classe III), com graduação em 100g, e os pacientes foram pesados sem sapatos, com o mínimo de roupa possível.

O estadiamento puberal foi realizado através de um exame físico de cada paciente, na presença da mãe, pai ou responsável. A classificação dos caracteres sexuais foi realizada segundo os Estágios de Tanner (TANNER, 1962). Para dimensionar o tamanho dos testículos utilizou-se o orquidômetro de Prader, que consiste de um conjunto de 12 modelos de testículos, de forma elipsóide, feitos de madeira ou plástico e montados numa corda, com volumes de 1 a 25 cm³. A data da primeira menstruação das meninas foi obtida através de pergunta direta.

O programa WHO AnthroPus (version 1.0.4, 2009), disponibilizado pela OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009) foi utilizado para cálculo do percentil e do escore z, do IMC e da estatura, para cada paciente. Nesse programa, o escore z é apresentado com duas casas decimais, enquanto o percentil é apresentado com apenas uma casa decimal. Quando os valores não são possíveis de serem calculados pelo programa, aparece a sigla NA, que significa não disponível. Esse programa tem como base as curvas da OMS 2007 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007a).

Os dados foram analisados separadamente para os indivíduos do gênero masculino e feminino.

Os pacientes de cada gênero foram divididos em três grupos, de acordo com o tipo de fissura apresentado:

- Grupo 1 - Pacientes com fissura de lábio isolado (FLI);
- Grupo 2 - Pacientes com fissura de lábio e palato (FL+P);
- Grupo 3 - Pacientes com fissura de palato isolado (FPI).

Foi realizada uma análise descritiva do IMC dos adolescentes, nos diferentes grupos de FLP. Para esse fim, os adolescentes foram classificados conforme o escore z do IMC, em quatro categorias:

1. Baixo Peso (BP), os pacientes com escore z menor -2 DP;

2. Eutrófico (EP), os pacientes com escore z igual ou maior que -2 DP e menor ou igual a +1 DP;
3. Sobrepeso (SP), os pacientes com escore z maior que +1 DP e menor ou igual a +2 DP;
4. Obesidade (OB), os pacientes com escore z maior que + 2 DP.

Para classificar os adolescentes pelos Estágios de Tanner foi utilizado, nas meninas, o desenvolvimento das mamas e, nos meninos, o desenvolvimento dos genitais, como descrito por Marshall e Tanner (1969, 1970). Com a classificação pelos Estágios de Tanner, foi realizado uma análise descritiva das alterações da puberdade.

Foi considerado puberdade atrasada (PA), nas meninas, a ausência de mamas após os 13 anos e, nos meninos, o volume testicular menor que 4 cm³ após os 14 anos de idade (PALMERT; DUNKEL, 2012).

Foi considerado puberdade precoce (PP), nas meninas, a data referida da primeira menstruação antes dos 9 anos (menarca precoce) (MACEDO et al., 2014). A análise de puberdade precoce não foi possível, nos meninos, devido à faixa etária estudada, e por não ser confiável a informação verbal do início do aumento do volume testicular.

Para análise das estaturas, uma vez que os dados apresentam distribuição normal, foram usados testes paramétricos de ANOVA.

A estatura foi considerada como variável resposta dependente e a idade e as FLP como variáveis explanatórias independentes. Devido aos efeitos do desenvolvimento puberal na estatura, em vez de utilizar diretamente a idade, utilizaram-se os Estágios de Tanner como uma variável explanatória adicional.

Inicialmente usou-se o Teste de ANOVA para comparar as estaturas dos adolescentes dos três grupos de FLP com os Estágios de Tanner. Da mesma forma, usou-se o teste de ANOVA, para comparar as idades dos adolescentes dos três grupos de FLP com os Estágios de Tanner. Foi considerado estatisticamente significativo: $p < 0,05$.

Para avaliar os efeitos das FLP (além dos efeitos da puberdade) que incidem sobre as estaturas, os adolescentes foram reagrupados, segundo os Estágios da Tanner, como descrito abaixo:

- Grupo A, os adolescentes em Estágios de Tanner 1 e 2 (fases iniciais da puberdade);
- Grupo B, os adolescentes em Estágio de Tanner 3 (fase intermediária da puberdade);
- Grupo C, os adolescentes em Estágios de Tanner 4 e 5 (fases finais da puberdade).

Com estes novos grupos, segundo os Estágios de Tanner, foi realizado o teste *two-way* ANOVA, usando como variável resposta dependente, a estatura e, como variável explanatória independente, os novos agrupamentos dos Estágios de Tanner e os três tipos de FLP. Foi considerado estatisticamente significativo: $p < 0,05$. Para avaliar se os efeitos de cada variável independente são, separadamente, significativos, foi aplicado o teste *Type 3 Sum of Squares*.

Em seguida, para avaliar que tipo de FLP tem um efeito maior sobre a estatura, foi realizado o teste de ANOVA, separadamente, para cada agrupamento segundo os Estágios de Tanner, comparando as estaturas dos adolescentes entre os 3 tipos de FLP, seguido pelo teste *post-hoc* de Tukey.

6 RESULTADOS

6 RESULTADOS

A análise estatística foi realizada com a amostra final de 346 pacientes, dos quais 210 (60,3%) são meninos e 136 (39,7%) são meninas.

A frequência dos diferentes tipos de fissuras em cada gênero está apresentada na Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição dos adolescentes de acordo com o tipo de fissura labiopalatina e o gênero

Tipo de fissura	Meninos	%	Meninas	%
Fissura de lábio isolado	39	18,6%	35	25,7%
Fissura de lábio e palato	153	72,8%	81	59,6%
Fissura de palato isolado	18	8,6%	20	14,7%
Total	210	100%	136	100%

As Figuras 2 e 3 ilustra melhor a distribuição de cada tipo de FLP em meninos e meninas.

Figura 2 - Frequência dos diferentes tipos de fissura labiopalatina em meninos

Figura 3 - Frequência dos diferentes tipos de fissura labiopalatina em meninas

Quanto ao IMC, 9 (4,3%) meninos apresentavam baixo peso, 166 (79,1%) apresentavam peso adequado, 19 (9%) apresentavam sobrepeso e 16 (7,6%) apresentavam obesidade. A distribuição do IMC dos meninos, de acordo com o tipo de FLP está apresentada na Tabela 2.

Tabela 2 - Porcentagem de índice de massa corporal em meninos com diferentes tipos de fissura labiopalatina

Tipo de fissura labiopalatina	Baixo peso	Peso adequado	Sobrepeso	Obesidade
Lábio isolado	2,6%	79,5%	10,3%	7,7%
Lábio e palato	4,6%	77,8%	9,2%	8,5%
Palato isolado	5,6%	88,9%	5,6%	0,0%
Total	4,3%	79,1%	9,0%	7,6%

Nas meninas, observamos que 6 (4,3%) apresentavam baixo peso, 106 (76,8%) peso adequado, 20 (14,5%) sobrepeso e 6 (4,3%) obesidade. A distribuição do IMC das meninas, de acordo com o tipo de FLP está apresentada na Tabela 3.

Tabela 3 - Porcentagem de Índice de Massa Corporal em meninas com diferentes tipos de fissura labiopalatina

Tipo de fissura labiopalatina	Baixo peso	Peso adequado	Sobrepeso	Obesidade
Lábio isolado	2,7%	78,4%	16,2%	2,7%
Lábio e palato	4,9%	79,0%	11,1%	4,9%
Palato isolado	5,0%	65,0%	25,0%	5,0%
Total	4,3%	76,8%	14,5%	4,3%

A distribuição de meninos e meninas segundo os Estágios de Tanner, foi realizada usando a classificação das mamas (M) para as meninas e do genital (G) para os meninos e está apresentada na Tabela 4.

Tabela 4 - Distribuição dos adolescentes com fissura labiopalatina de acordo com os Estágios de Tanner (desenvolvimento mamário em meninas e desenvolvimento genital em meninos)

Estágios de Tanner	1	2	3	4	5
Meninos	58	11	27	82	32
Meninas	6	11	21	17	81

Apenas 2 (1,74%) meninos, num total de 115 meninos, com idade superior a 14 anos, apresentaram testículos menores que 4cm³, caracterizando puberdade atrasada. Dos 62 meninos, com idade entre 16 e 18 anos e 6 meses, somente 1 apresentava genital em estágio 2 e os demais apresentavam genital em estágios 4 ou 5. As Tabelas 5, 6 e 7 mostra a distribuição dos meninos de acordo com a classificação do genital e a faixa etária, para cada tipo de FLP.

Tabela 5 - Distribuição dos meninos com fissura de lábio isolado, de acordo com o desenvolvimento genital (G) e faixa etária

Idade	G1	G2	G3	G4	G5
< 14 anos	12	1	3	4	0
≥ 14 e < 16 anos	0	0	3	4	1
≥ 16 anos	0	0	0	7	4

Tabela 6 - Distribuição dos meninos com fissura de lábio e palato, de acordo com o desenvolvimento genital (G) e faixa etária

Idade	G1	G2	G3	G4	G5
< 14 anos	39	7	15	6	0
≥ 14 e < 16 anos	2	0	5	29	4
≥ 16 anos	0	1	0	27	18

Tabela 7 - Distribuição dos meninos com fissura de palato isolado, de acordo com o desenvolvimento genital (G) e faixa etária

Idade	G1	G2	G3	G4	G5
< 14 anos	5	2	0	1	0
≥ 14 e < 16 anos	0	0	1	3	1
≥ 16 anos	0	0	0	1	4

Nenhuma menina apresentou puberdade atrasada, mas 3 (3,8%) meninas apresentaram menarca precoce, caracterizando a puberdade precoce. Todas as meninas com idade acima de 15 anos apresentavam mamas em estágio 4 ou 5 e todas já haviam menstruado (Tabelas 8, 9 e 10). A idade média da menarca em cada grupo de FLP está apresentada na Tabela 11.

Tabela 8 - Distribuição das meninas com fissura de lábio isolado, de acordo com o desenvolvimento mamário (M), faixa etária e ocorrência de menarca

Idade	M1	M2	M3	M4	M5	Menarca
< 13 anos	2	3	7	2	0	1
≥ 13 a < 15 anos	0	0	1	1	2	3
≥ 15 anos	0	0	0	1	16	17

Tabela 9 - Distribuição das meninas com fissura de lábio e palato, de acordo com o desenvolvimento mamário (M), faixa etária e ocorrência de menarca

Idade	M1	M2	M3	M4	M5	Menarca
< 13 anos	4	4	9	4	5	8
≥ 13 a < 15 anos	0	0	3	4	13	15
≥ 15 anos	0	0	0	0	35	35

Tabela 10 - Distribuição das meninas com fissura de palato isolado, de acordo com o desenvolvimento mamário (M), faixa etária e ocorrência de menarca

Idade	M1	M2	M3	M4	M5	Menarca
< 13 anos	0	4	1	3	2	4
≥ 13 a < 15 anos	0	0	0	2	4	6
≥ 15 anos	0	0	0	0	4	4

Tabela 11 - Idade média da menarca em meninas com diferentes tipos de fissura labiopalatina

Tipo de fissura labiopalatina	Total de meninas com menarca	Idade média da menarca
Lábio isolado	21	12,13 anos
Lábio e palato	58	12,01 anos
Palato isolado	14	12,06 anos

O teste de ANOVA para a estatura em relação aos Estágios de Tanner, apresentou p altamente significativo ($p < 10^{-10}$), tanto para meninos como para meninas, sugerindo que a estatura média mostra uma variação estatisticamente significativa com os Estágios de Tanner.

Também há uma correlação estatisticamente significativa entre a idade e os Estágios de Tanner ($p < 10^{-10}$), sugerindo que os Estágios de Tanner podem ser usados no lugar de idade.

Observou-se, porém, uma diferença na extensão da correlação entre os meninos e entre as meninas, com relação aos Estágios de Tanner e a estatura. Em meninos o ajuste R^2 foi 0,7451 e em meninas foi 0,6065.

Esse dado pode ser explicado por um número relativamente grande de meninas em torno das idades de 16 a 18 anos, onde o crescimento está completo ou em fase final. Nos meninos a distribuição por faixa etária é mais uniforme.

A distribuição dos meninos e meninas, reagrupados pelos Estágios de Tanner, nos Grupos A, B e C é mostrada nas Tabelas 12 e 13.

Tabela 12 - Distribuição dos meninos com diferentes tipos de fissura labiopalatina, segundo os agrupamentos dos Estágios de Tanner

Tipo de fissura labiopalatina	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Lábio isolado	13	6	20
Lábio e palato	49	20	84
Palato isolado	7	1	10

Tabela 13 - Distribuição das meninas com diferentes tipos de fissura labiopalatina, segundo os agrupamentos dos Estágios de Tanner

Tipo de fissura labiopalatina	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Lábio isolado	5	8	22
Lábio e palato	8	12	61
Palato isolado	4	1	15

Para ambos os gêneros, nos testes de ANOVA, usando-se como variável resposta dependente a estatura e como variável independente os novos agrupamentos dos Estágios de Tanner e os três tipos de FLP, o valor de p foi significativo ($p < 10^{-10}$). Entretanto, o valor de p para a interação entre os Estágios de Tanner e as FLP não foi significativo ($p > 0,7$). Por esse motivo, foi retirada a interação entre os Estágios de Tanner e as FLP.

No entanto, em ambos os casos, a análise de variância é desequilibrada, dificultando a separação entre os efeitos dos Estágios de Tanner e das FLP.

No teste *Type 3 Sum of Squares*, para as meninas, tanto os Estágios de Tanner como as FLP ($p = 0,024$) são, separadamente, estatisticamente significantes. Para os meninos, apenas os Estágios de Tanner são estatisticamente significantes.

Para os meninos, separadamente para os grupos A, B e C, nenhum dos testes de ANOVA foi estatisticamente significativo na análise de efeito do tipo de FLP sobre a estatura. Para as meninas, do Grupo C, o teste de ANOVA foi estatisticamente significativo ($p = 0,0177$).

As Tabelas 14 e 15 mostram as alturas médias e o escore z médio das alturas, dos meninos e das meninas, respectivamente, de acordo com o tipo de FLP.

Tabela 14 - Estatura média e escore z médio das estaturas dos meninos do Grupo C, de acordo com o tipo de fissura labiopalatina

Tipo de fissura labiopalatina	Número de pacientes	Altura média (cm)	Escore z médio das alturas
Lábio isolado	20	172,8	0,25
Lábio e palato	84	172,1	0,11
Palato isolado	10	169,1	-0,29

Tabela 15 - Estatura média e escore z médio das estaturas das meninas do Grupo C, de acordo com o tipo de fissura labiopalatina

Tipo de fissura labiopalatina	Número de pacientes	Altura média (cm)	Escore z médio das alturas
Lábio isolado	22	160,2	-0,06
Lábio e palato	61	160,0	-0,06
Palato isolado	15	155,1	-0,31

O teste *post-hoc* de Tukey mostrou, somente nas meninas do grupo C, uma média significativamente menor para o grupo das fissuras de palato isolado, em relação aos outros tipos de FLP (Tabela 16). Esse dado sugere que as alturas das meninas, com fissuras de palato isolado, são menores do que as alturas das meninas com outros tipos de FLP.

Tabela 16 - Resultados do teste *post-hoc* de Tukey, em meninas do Grupo C, na comparação entre as estaturas nos diferentes tipos de fissura labiopalatina

Tipo de fissura labiopalatina comparada	Diferença	Limite inferior	Limite superior	Valor de p ajustado
FL+P com FLI	-0,249	-3,822	3,242	0,985
FPI com FLI	-5,094	-9,900	-0,278	0,0356
FPI com FL+P	-4,840	-8,981	-0,699	0,0177

FL+P=fissura de lábio e palato; FLI=fissura de lábio isolado; FPI=fissura de palato isolado.

Na análise dos meninos do grupo C, o teste *post-hoc* de Tukey, mostrou que as alturas daqueles com fissura de palato isolado são, em média, mais baixas, em relação aos outros tipos de FLP. No entanto, as diferenças não foram estatisticamente significativas.

A distribuição dos tipos de FLP, nos meninos e nas meninas, do Grupo C já foi apresentada nas Tabelas 12 e 13 (acima).

Esta análise mostrou uma proporção muito maior de casos de fissuras de palato isolado em meninas (0,153) do que em meninos (0,088), o que facilita a observação de qualquer diferença, entre as meninas, nesse tipo de fissura.

7 DISCUSSÃO

7 DISCUSSÃO

Na amostra estudada foi observado uma maior proporção de FLP no sexo masculino em relação ao sexo feminino e uma incidência maior de FPI em meninas. Estes dados são condizentes com os dados apresentados pela literatura médica específica (RODRIGUES et al., 2009; CASADO; GRÁVALOS, 2012; MUHAMAD, 2012).

A maioria dos adolescentes apresentou valores adequados de IMC, tanto para a meninos quanto para as meninas. Uma pequena porcentagem apresentou peso abaixo do esperado para sua estatura, caracterizando pacientes com baixo peso. Os índices de excesso de peso são um pouco mais baixos que os valores observados na população geral de adolescentes brasileiros, tendo como referência a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF 2008-2009). Somente em meninas com FPI, os valores do IMC foram mais elevados, sem uma razão aparente.

A pesquisa realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em parceria com o Ministério da Saúde, analisou adolescentes da 10 a 19 anos, no período de 2008 a 2009, e encontrou sobrepeso em 21,7% dos meninos e 19,4% das meninas, e obesidade, em 5,9% dos meninos e 4% das meninas (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2010).

Alguns estudos mostram um comprometimento do ganho de peso de pacientes com FLP, nos primeiros anos de vida, sendo esse prejuízo mais acentuado naqueles com FL+P ou FPI (MONTAGNOLI et al., 2005), mas segundo alguns autores, após o segundo ano de vida, parece haver um *catch up*, com recuperação do peso e da estatura (LEE; NUNN; WRIGHT, 1997; ZANATE et al., 2010). Marques (2012) justifica o *catch up* do ganho ponderal devido a melhora da capacidade alimentar e da redução das incidências de processos infecciosos relacionados à FLP, decorrentes do avanço da idade e das correções cirúrgicas.

Poucos estudos avaliam o IMC em adolescentes (KOLTZ et al., 2012; VAN DER PLAS et al., 2012), e esses estudos também encontraram valores médios de IMC semelhantes ao da população geral, com IMC menor somente nos meninos.

Não foi possível, no nosso estudo, diferenciar a interferência dos fatores que influenciam na alimentação e no ganho de peso desses pacientes, mas, pelo que foi observado, os adolescentes com FLP seguem as tendências atuais para aumento de peso.

Ao avaliarmos os dados relacionados ao desenvolvimento dos caracteres puberais dos adolescentes com FLP, observamos que apenas 2 meninos ainda não haviam iniciado a puberdade aos 14 anos, caracterizando puberdade atrasada.

Esses pacientes que apresentaram puberdade atrasada, podem ser deficientes em gonadotrofinas, e essa deficiência estar associada à mesma origem etiológica das FLP. Somente com a avaliação laboratorial e o seguimento clínico desses pacientes seria possível definir o diagnóstico preciso, o que não é possível em estudos transversais como este.

Outro menino, apresentava-se com genital menos desenvolvido do que o esperado para sua idade cronológica, o que pode ter sido causado por um atraso constitucional ou por uma puberdade de evolução lenta, e também estar associado a deficiência de gonadotrofinas.

Observamos que todos os pacientes que apresentaram algum grau de atraso na puberdade eram pacientes com fissuras que acometeram o palato. Os estudos que associam deficiências hipofisárias com FLP, sem síndromes genéticas associadas, referem-se a fissuras em que o palato está envolvido (LARON; TAUBE; KAPLAN, 1969; ROITMAN; LARON, 1978; TUOHY; FRANKLIN, 1984). Isto sugere uma maior gravidade das fissuras que envolvem o palato, bem como etiologias diferentes para os diferentes tipos de FLP (GARIB et al., 2010).

Porém, a frequência de casos de puberdade atrasada, em meninos com FLP, observada no presente estudo não excede o esperado para a população de adolescentes do gênero masculino sem FLP, considerando-se que 95% dos meninos iniciam sua puberdade entre 9 e 14 anos (MARSHALL; TANNER, 1970).

Além disso, entre os meninos com puberdade atrasada, alguns podem apresentar um atraso constitucional da puberdade, uma variante da normalidade, e iniciar puberdade espontaneamente em idades mais velhas (PALMERT; DUNKEL, 2012). Um estudo que avaliou uma larga série de casos de adolescentes com

puberdade atrasada, aproximadamente 65% dos meninos e 30% das meninas, apresentavam atraso constitucional da puberdade (SEDLMEYER; PALMERT, 2012).

Nenhuma menina com FLP apresentou puberdade atrasada. As meninas com faixas etárias mais velhas, apresentavam classificação do desenvolvimento puberal em estágios finais da puberdade, sugerindo um desenvolvimento puberal dentro do esperado para faixa etária estudada. A idade média da menarca, nos três grupos de FLP, estava dentro da faixa etária esperada para as meninas da população geral (MARSHALL; TANNER, 1969). Somente 3 meninas referiram menarca precoce, o que também caracteriza puberdade precoce. Considerando-se que 95% das meninas devem iniciar sua puberdade entre 8 e 13 anos (MARSHALL; TANNER, 1969), a incidência de puberdade precoce na amostra estudada está dentro dos índices esperados para a população de meninas sem FLP.

Um estudo mostra uma incidência 10 vezes maior de puberdade precoce, nas meninas do que em meninos (TEILMANN et al., 2005). Na prática clínica, a puberdade atrasada é uma queixa mais frequentemente vista em meninos, enquanto a puberdade precoce é uma queixa mais frequente entre as meninas. Esse padrão também se observou nesta pesquisa.

O presente estudo não pode confirmar a associação entre FLP e deficiência de gonadotrofinas. No entanto, se os casos relatados em nosso estudo estiverem associados à deficiência hormonal, podemos inferir que não são mais frequentes do que o esperado nos pacientes sem FLP.

Na análise da estatura, os estudos demonstram que existe um efeito do tipo de FLP na estatura. Entretanto, esse efeito está presente somente entre as meninas e nos estágios finais do desenvolvimento puberal. Este estudo demonstra que nas meninas com fissura de palato isolado existe uma diminuição na estatura em relação aos outros tipos de FLP, visível apenas nas fases finais de desenvolvimento da puberdade (Estágios de Tanner 4 e 5).

Observamos também que em meninos, o mesmo efeito está presente, mas não é estatisticamente significativo. Isso pode ter ocorrido porque, a proporção de fissura de palato isolado, entre os meninos, não é tão elevada como nas meninas. Por esse motivo os efeitos da fissura de palato isolado, na estatura dos meninos, não são facilmente visíveis.

As crianças e adolescentes em Estádios de Tanner 1, 2 e 3, tanto os meninos como as meninas, não apresentaram diferenças nas estaturas.

Um estudo realizado por Person, Becker e Svensson (2007) avaliou a estatura de 335 adolescentes somente do gênero masculino, com 19 anos de idade, e encontrou uma diferença significativamente mais baixa nas estaturas dos adolescentes com fissura de palato isolado, com relação aos adolescentes sem FLP.

Outros estudos que avaliaram amostras bem menores de pacientes, não encontraram diferenças estatisticamente significantes na estatura de adolescentes com FLP, comparados a pacientes sem FLP (BROWERS et al., 1987; KOLTZ et al., 2012).

Embora nossa amostra tenha sido composta por 346 pacientes, número muito superior à maioria dos estudos encontrados, a distribuição dos tipos de FLP não é uniforme. Deste modo a proporção de pacientes com diferentes tipos de FLP é muito desigual, e este fato tem influência na análise estatística, sendo provável que valores não significativos estatisticamente podem ser consequência de uma amostra muito desproporcional.

Entretanto, Cunningham e Jerome (1977), estudando crianças até 10 anos de idade, encontraram uma velocidade de crescimento dos meninos acima da média esperada para a idade, enquanto as meninas apresentavam valores abaixo da média. Esses dados podem sugerir um *catch up* da estatura, mais adequado nos meninos do que nas meninas e, como consequência, pode-se esperar, nas meninas, estaturas mais baixas. Van der Plas et al. (2012), estudando pacientes de 7 a 25 anos, também encontrou velocidades de crescimento mais baixas em meninas e sugere que a estatura dos meninos se normaliza antes dos 30 anos.

Com base no que foi observado, ou seja, que a presença de fissura de palato isolado pode interferir com a estatura das meninas, nos estágios finais da puberdade, seria interessante repetir uma análise semelhante com um número maior de adolescentes do gênero masculino, com idades acima de 16 anos. Tal análise poderia esclarecer se, realmente, existem efeitos do tipo de FPI na estatura final dos meninos.

Uma limitação deste estudo é o seu desenho transversal, que não permite avaliar a progressão do desenvolvimento puberal e a velocidade de crescimento

desses pacientes, o que poderia ajudar a explicar as estaturas mais baixas das adolescentes com FPI, nas fases finais da puberdade.

8 CONCLUSÃO

8 CONCLUSÃO

Nos adolescentes com FLP, sem síndromes genéticas associadas, na faixa etária dos 10 aos 18 anos e 6 meses, a frequência de puberdade atrasada em meninos e meninas, a frequência de puberdade precoce em meninas e a idade média da menarca, estão de acordo com o esperado para adolescentes da população geral, conforme a literatura médica.

Há um efeito do tipo de fissura na estatura. A fissura de palato isolado, interfere negativamente na estatura das meninas.

Nas meninas, a fissura de palato isolado está associada a uma diminuição em estatura, mas o efeito é visível apenas na fase final de desenvolvimento puberal, com diferenças estatisticamente significantes.

Nos meninos, é provável que o mesmo efeito esteja presente, mas isso não foi confirmado a partir das análises realizadas, provavelmente, porque a amostra estudada dos meninos, não inclui muitos indivíduos em fase final da puberdade.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- Bertier CE, Trindade IEK, Silva Filho OG. Cirurgias primárias de lábio e palato. In: Trindade IEK, Silva Filho OG, coordenadores. Fissuras labiopalatinas: uma abordagem interdisciplinar. São Paulo: Editora Santos; 2007. p. 73-85.
- Browers EJ, Mayro RF, Whitaker LA, Pasquariello PS, Larossa D, Randall P. General body growth in children with clefts of the lip, palate, and craniofacial structure. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1987;21:7-14.
- Carel JC, Léger J. Precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008;358(22):2366-77.
- Carinci F, Scapoli L, Palmieri A, Zollino I, Pezzetti F. Human genetic factors in nonsyndromic cleft lip and palate: an update. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007;71(10):1509-19.
- Casado GHD, Grávalos GJD. Defectos de cierreorofaciales: paladar hendido y labio leporino. Una revisión bibliográfica. *Semerger*. 2012;39(5):267-71.
- Coy K, Speltz ML, Jones K, Hill S, Omnell ML. Do psychosocial variables predict the physical growth of infants with orofacial clefts? *J Dev Behav Pediatr*. 2000;21(3):198-206.
- Cunha AG. Dicionário etimológico nova fronteira da língua portuguesa. 2. ed. Rio de Janeiro: Nova Fronteira; 1982. Verbetes: auxina, p. 85; -log(o), p. 480.
- Cunningham ML, Jerome JT. Linear growth characteristics of children with cleft lip and palate. *J Pediatr*. 1997;131:707-11.
- Day DW. Accurate diagnosis and assessment of growth in patients with orofacial clefting. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1985;21:1-14.
- Duncan PA, Shapiro LR, Soley RI, Turet SE. Linear growth patterns in patients with cleft lip or palate or both. *Am J Dis Child*. 1983;137(2):159-63.
- Felix-Schollaart B, Hoeksona JB, Prah-Anderson B. Growth comparison between children with cleft lip and/or palate and controls. *Cleft Palate J*. 1992;29:475-80.
- Garib DG, Silva Filho OG, Janson G, Pinto JHN. Etiologia das más oclusões: perspectiva clínica (parte III): fissuras labiopalatinas. *Rev Clín Ortodon Dental Press*. 2010;9(4):30-6.
- Gil AC. Métodos e técnicas de pesquisa social. 4. ed. São Paulo: Atlas; 1994.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). POF 2008 2009-Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil; 2010.

Koltz PF, Wasicek P, Mays C, Bloom J, Girotto JA. Growth trajectory of children and adolescents with isolated cleft lip and/or palate through the first two decades of life. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012;41(10):1244-7.

Köster K, Butenandt O, Coerdts I. Growth and growth hormone in children with congenital lip and palatal clefts. *Klin Padiatr*. 1984;196(5):304-6.

Laron Z, Taube E, Kaplan J. Pituitary growth hormone insufficiency associated with cleft lip and palate. *Helv Paediatr Acta*. 1969;24:576-81.

Lee J, Nunn J, Wright C. Height and weight achievement in cleft lip and palate. *Arch Dis Child*. 1997;76(1):70-2.

Longui AL. Crescimento normal. In: Monte O, Longui AL, Calliari LEP. *Endocrinologia para o pediatra*. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 1998. p. 3-10.

Lourenço B, Queiroz LB. Crescimento e desenvolvimento puberal na adolescência. *Rev Med*. 2010;89(2):70-5.

Madison LD, Boston BA. Obesidade. In: Kappy MS, Allen DB, Geffner ME. *Prática pediátrica: endocrinologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p. 305-25.

Macedo DB, Cukier P, Mendonça BB, Latronico AC, Brito VN. Avanços na etiologia, no diagnóstico e no tratamento da puberdade precoce central. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58(2):108-17.

Marques IL. Growth of children with cleft lip-palate from birth to 10 years of age. In: Preedy VR, editor. *Handbook of growth and growth monitoring in health and disease*. London: Springer; 2012. p. 1763-78.

Marques IL, Nackashi JA, Borgo HC, Martinelli APMC, Pegoraro-Krook MI, Williams WN, et al. Longitudinal study of growth of children with unilateral cleft-lip palate from birth to two years of age. *Cleft Palate Craniofac J*. 2009;46:603-9.

Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44:291-303.

Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45:13-24.

Molina PE. Adenoipófise. In: Molina PE. *Fisiologia endócrina*. 2. ed. São Paulo: McGraw-Hill; 2007. p. 45-68.

Montagnoli LC, Barbieri MA, Bettiol H, Marques IL, Souza L. Prejuízo no crescimento de crianças com diferentes tipos de fissura lábio-palatina nos 2 primeiros anos de idade. Um estudo transversal. *J Pediatr*. 2005;81(6):461-5.

Moore LK, Persaud TVN. O aparelho faríngeo. In: Moore LK, Persaud TVN. *Embriologia clínica*. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008a. p. 161-98.

Moore LK, Persaud TVN. O aparelho faríngeo. In: Moore LK, Persaud TVN. *Embriologia clínica*. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008b. p. 387-425.

Mueller AA, Sader R, Honigmann K, Zeilhofer Hf, Schwenzer-Zimmerer K. Central nervous malformations in presence of clefts reflect developmental interplay. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2007;36:289-95.

Muhamad AH. Cleft lip and palate: etiological factors, a review. *Indian J Dent Adv*. 2012;4(2):830-37.

Nackashi JA, Rosenbloom AL, Marks R, Williams WN, Seagle MB, Frolova LY. Stature of Russian children with isolated cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J*. 1998;35(6):500-2.

Nagen Filho H, Morais N, Rocha RGF. Contribuição para o estudo da prevalência das más formações congênitas labio-palatais na população escolar de Bauru. *Rev Fac Odontol*. 1968;6(2):111-28.

Nakamoto JM, Franklin SR, Geffner ME. Puberdade. In: Kappy MS, Allen DB, Geffner ME. *Prática pediátrica: endocrinologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p. 246-83.

Nicol LE, Allen DB, Czernichow P, Zeitler P. Crescimento normal e distúrbio do crescimento. In: Kappy MS, Allen DB, Geffner ME. *Prática pediátrica: endocrinologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p. 23-75.

Nopoulos P, Berg S, Vandemark D, Richman L, Canady JC. Increased incidence of a midline brain anomaly in patients with nonsyndromic clefts of the lip and/or palate. *J Neuroimaging*. 2001;11(4):418-24.

Nopoulos P, Berg S, Canady J, Richman L, Van Demark D, Andreasen NC. Structural brain abnormalities in adult males with clefts of the lip and/or palate. *Genet Med*. 2002;4(1):1-9.

Nopoulos P, Langbehn DR, Canady J, Magnotta V, Richman L. Abnormal brain structure in children with isolated clefts of the lip or palate. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(8):753-8.

Palmert MR, Dunkel L. Delayed puberty. *N Engl J Med*. 2012;366(5):443-53.

- Persson M, Becker M, Svensson H. Physical characteristics of young men with cleft lip, with or without cleft palate, and cleft palate only. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2007;41(1):6-9.
- Ranalli DN, Mazaheri M. Height-weight growth of cleft children, birth to 6 years. *Cleft Palate J*. 1975;11:400-4.
- Rodrigues K, Sena MF, Roncalli AG, Ferreira MAF. Prevalence of orofacial clefts and social factors in Brazil. *Braz Oral Res*. 2009;23(1):38-42.
- Roitman A, Laron Z. Hypothalamo-pituitary hormone insufficiency associated with cleft lip and palate. *Arch Dis Child*. 1978;53(12):952-5.
- Rudman D, Davis GT, Priest JH, Patterson JH, Kutner MH, Heymsfield SB, et al. Prevalence of growth hormone deficiency in children with cleft lip or palate. *Pediatrics*. 1978;93:378-82.
- Schaefer GB. Neuroendocrine and neurophysiologic changes of adolescence. *Cleft Palate J*. 1995;32(2):95-8.
- Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;87:613-20.
- Seth AK, Mc-William BJ. Weight gain in children with cleft palate from birth to two years. *Cleft Palate J*. 1988;25:146-50.
- Silva Filho OG, Ferrari Júnior FM, Rocha DL, Freitas JAS. Classificação das fissuras lábio-palatais: breve histórico, considerações clínicas e sugestão de modificação. *Rev Bras Cir*. 1992;82(2):59-65.
- Spina V, Psillakis JM, Lapa FS, Ferreira MC. Classificação das fissuras labiopalatinas: sugestão de modificação. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo*. 1972;27:5-6.
- Tanner JM. The Development of the reproductive system. In: Tanner JM. *Growth at adolescence*. Oxford/Edinburgh: Blackwell Scientific Publications; 1962. p. 28-39.
- Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, Skakkebaek NE, Juul A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics*. 2005;116:1323-8.
- Tuohy PG, Franklin RC. Cleft palate and gonadotrophin deficiency. *Arch Dis Child*. 1984;59(6):580-82.

Van Der Plas E, Caspell CJ, Aerts AM, Tsalikian E, Richman LC, Dawson JD, et al. Height, BMI, and pituitary volume in individuals with and without isolated cleft lip and/or palate. *Pediatric Research*. 2012;71(5):612-18.

World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva; 1995 [cited 2014 Jun 17]. Available from: http://www.who.int/childgrowth/publications/physical_status/en/.

World Health Organization. Global strategies to reduce the health-care burden of craniofacial anomalies. Report of WHO meetings on International Collaborative Research on Craniofacial Anomalies. Geneva; 2002 [cited 2014 Jun 17]. Available from: <http://www.nidcr.nih.gov/NR/rdonlyres/8BF00CA3-AA3D-468E-97A7-68674D58E673/0/CraniofacialA>.

World Health Organization. Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva; 2006. 312 p. [cited 2014 Jun 11]. Available from: http://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en/.

World Health Organization. Growth reference data for 5-19 years; 2007a [cited 2014 Jun 02]. Available from: <http://www.who.int/growthref/en/>.

World Health Organization. Growth reference data for 5-19 years: BMI-for-age (5-19 years); 2007b [cited 2014 Jun 11]. Available from: http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/.

World Health Organization. Application tools: WHO AnthroPlus software; 2009 [cited 2014 Jun 17]. Available from: <http://www.who.int/growthref/tools/en/>.

Yu W, Serrano M, Miguel SS, Ruest LR, Svoboda KKH. Cleft lip and palate genetics and application in early embryological development. *Indian J Plast Surg*. 2009;42 Supl:S35-50.

Zanate YA, Martin LJ, Hopkin RJ, Bender PL, Zhang X, Saal HM. Evaluation of growth in patients with isolated cleft lip and/or cleft palate. *Pediatrics*. 2010;125(3):e1-7.

ANEXOS

ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do HRAC-USP

HOSPITAL DE REABILITAÇÃO
DE ANOMALIAS
CRANIOFACIAIS DA USP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Avaliação do crescimento e desenvolvimento puberal de crianças e adolescentes de 10 a 18 anos e 6 meses com fissuras labiopalatinas

Pesquisador: Maria Cristina Crês

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 10038513.2.0000.5441

Instituição Proponente: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 606.385

Data da Relatoria: 25/03/2014

Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa para Dissertação com a finalidade de estudar o crescimento somático e desenvolvimento puberal em indivíduos com fissura labiopalatina. As autoras comunicam alteração na coleta de dados acrescentando a obtenção da altura do pai e da mãe.

Objetivo da Pesquisa:

Estudar o crescimento somático e desenvolvimento puberal de crianças e adolescentes com fissura labiopalatina, comparando com indivíduos sem fissura, cuja referência será a distribuição em percentis da OMS 2007, levando-se ainda em consideração a fissura, o gênero e o nível sócio-econômico

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não se aplica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Esta alteração proposta não interfere nos aspectos éticos da pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido incluindo a obtenção das medidas dos pais, se presentes ou por telefone.

Endereço: SILVIO MARCHIONE 3-20

Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA

CEP: 17.012-900

UF: SP **Município:** BAURU

Telefone: (14)3235-8421

Fax: (14)3234-7818

E-mail: uep_projeto@centrinho.usp.br

Continuação do Parecer: 606.385

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Avaliação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado acatou o parecer do relator em seus aspectos éticos e metodológicos de acordo com as Diretrizes estabelecidas na Resolução 466/12 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Ressaltamos que, conforme a Resolução CNS 466/12, o pesquisador é responsável por "desenvolver o projeto conforme delineado" e por informar ao CEP as emendas, ou seja, "todos os fatos relevantes que alterem o curso normal dos estudos por ele aprovados e, especificamente, nas pesquisas na área da saúde, dos efeitos adversos e da superioridade significativa de uma intervenção sobre outra ou outras comparativas" (alterações que envolva métodos, critérios éticos, mudança de pesquisadores/entrevistadores e instrumental), tais emendas devem ser entregues na Seção de Apoio a Pesquisa do SVAPEPE, bem como anexadas na Plataforma Brasil. O CEP avaliará e emitirá o parecer das emendas.

O pesquisador também fica responsável pela entrega dos relatórios semestrais e final, bem como notificarlos pela Plataforma Brasil.

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

BAURU, 07 de Abril de 2014

Assinador por:
Marcia Ribeiro Gomide
(Coordenador)

Endereço: SILVIO MARCHIONE 3-20
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-900
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8421 **Fax:** (14)3234-7818 **E-mail:** uep_projeto@centrinho.usp.br

ANEXO B - Carta da diretoria do Departamento Hospitalar **COMUNICAÇÃO INTERNA**

Autorizo a Dra. Maria Cristina Crês a abrir agenda para atendimento de 10 pacientes por dia, nas segundas e quartas-feiras à partir das 16h30min na sala da Pediatria (que estiver disponível) a partir de Março de 2013, para realização do Projeto de Pesquisa intitulado "Avaliação do crescimento e desenvolvimento puberal de crianças e adolescentes de 10 a 18 anos com fissuras labiopalatinas".

Serão agendados pacientes com idade de 10 a 18 anos e 6 meses que vierem para atendimento em outras especialidades e para internação.

Esta agenda deverá ser aberta após a aprovação do Projeto de Pesquisa, acima referido, pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Atenciosamente

Bauru, 12 de novembro de 2012.

Dra. Maria Irene Bachega
Chefe Técnica do Departamento Hospitalar
COREN 14665

Ao Sra.

Taís Mary Albertini

Chefe do Agendamento Hospitalar

ANEXO C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr. (a)

_____,
portador da cédula de identidade _____, responsável pelo paciente _____, após leitura minuciosa deste documento, devidamente explicado pelos profissionais em seus mínimos detalhes, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO concordando em participar da pesquisa: Avaliação do crescimento e desenvolvimento puberal de crianças e adolescentes de 10 a 18 anos com fissuras labiopalatinas, realizada por Maria Cristina Crês, médica Endocrinologista Pediátrica, nº do Conselho Regional de Medicina: 55.072, sob orientação da Dra. Ilza Lazarini Marques, **que tem como objetivo avaliar o crescimento e desenvolvimento da puberdade em crianças e adolescentes com fissuras labiopalatinas. Para isso cada paciente será pesado e medido e submetido a um exame físico dos genitais. Esse exame será realizado em uma sala para atendimento médico do ambulatório do HRAC-USP, em uma única vez, e na presença de um dos pais ou responsável, com consentimento do paciente. O tempo necessário estimado para cada paciente será de aproximadamente 15 minutos. O paciente será avaliado por uma médica endocrinologista pediátrica, que o orientará sobre o seu crescimento, seu peso em relação à sua altura e sobre seu estadiamento puberal. Os pacientes que apresentarem anormalidades serão encaminhados ao pediatra do HRAC para acompanhamento. Para aqueles que se sentirem constrangidos ao exames do genital e se recusarem a serem examinados, será respeitado o direito do paciente e não serão incluídos na pesquisa. Será solicitado a altura do pai e da mãe do paciente quando presentes ou por contato telefônico posterior.**

"Caso o sujeito da pesquisa queira apresentar reclamações em relação a sua participação na pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, do HRAC-USP, pelo endereço Rua Sílvio Marchione, 3-20 no Serviço de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Extensão ou pelo telefone (14) 3235-8421".

Fica claro que o sujeito da pesquisa ou seu representante legal, pode a qualquer momento retirar seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO e deixar de participar desta pesquisa e ciente de que todas as informações prestadas tornar-se-ão confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional (Art. 73 do Código de Ética Médica).

Por estarem de acordo assinam o presente termo.

Bauru-SP, _____ de _____ de 2013.

Assinatura do Sujeito da Pesquisa

Assinatura do Pesquisador Responsável

Nome do Pesquisador Responsável: Maria Cristina Crês

Endereço Institucional (Rua, Nº): Rua Sílvio Marchione, nº 3-20

Cidade: Bauru

Estado: São Paulo

CEP: 17012-900

Telefone: (14) 3235-8187

e-mail: criscres@uol.com.br