UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS

THAIS FRANCINI GARBIERI

**Fissura de palato isolada não sindrômica: estudo do
fenótipo, recorrência familiar e histórico gestacional**

**BAURU
2016**

THAIS FRANCINI GARBIERI

**Fissura de palato isolada não sindrômica: estudo do
fenótipo, recorrência familiar e histórico gestacional**

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. Lucimara Teixeira das
Neves.

**BAURU
2016**

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

R. Silvio Marchione, 3-20
Caixa Postal: 1501
17012-900 - Bauru – SP – Brasil
Telefone: (14) 3235-8000

Prof. Dr. Marco Antonio Zago – Reitor da USP
Profa. Dra. Maria Aparecida de Andrade Moreira Machado – Superintendente do
HRAC/USP

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

Thais Francini Garbieri

Bauru, ____ de _____ de ____.

Garbieri, Thais Francini

G163f Fissura de palato isolada não sindrômica: estudo do
fenótipo, recorrência familiar e histórico gestacional/ Thais
Francini Garbieri. Bauru, 2016.

76p.; A4 = 30cm.

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

Orientador: Profa. Dra. Lucimara Teixeira das Neves.

Descritores: Fissura Palatina. Recidiva.
Hereditariedade. Etiologia.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Thais Francini Garbieri

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

Área de Concentração: Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Prof. Dra. Lucimara Teixeira das Neves – Orientadora

Faculdade de Odontologia de Bauru (FOB-USP)

Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC-USP)

Prof. Dra. Daniela Gamba Garib Carreira

Presidente da Comissão de Pós-Graduação do HRAC-USP

Data de depósito da dissertação junto à SPG: 29/01/2016.

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação...

*A Deus, o grande responsável por todas as obras de
minha vida, ao qual eu dedico além dessa dissertação
toda minha vida e meu coração.*

*Ao meu Amado Alexandre Keiti Miazaki, meu
companheiro, que não mede esforços para ajudar no que
for preciso em todos os momentos.*

*Aos meus pais, Julineide e Luiz Antonio, ao meu irmão
João Victor e a toda minha família.*

*A todos que me acompanharam durante o período de
realização deste trabalho.*

E a todos os pacientes do HRAC-USP.

AGRADECIMENTOS

Um eterno sentimento de gratidão tenho pela minha querida orientadora Dra. Lucimara Teixeira das Neves, quem eu admiro e confio tanto. Uma mãe científica, que me acolheu e me acompanha nesta jornada com muito carinho.

Agradeço também ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC-USP), por me acolherem como aluna e permitirem a realização deste sonho.

À Comissão de Pós-Graduação do HRAC-USP e a Presidente Profa. Dra. Daniela Gamba Garib Carreira. É claro que não poderia me esquecer das queridas funcionárias da secretaria da pós-graduação Maria José Bento e Tatiana Alonso por todo apoio.

Aos funcionários da seção de arquivos do HRAC-USP, pelo serviço prestado com tanto empenho e dedicação.

Aos amigos queridos que fiz ao longo do período de realização deste trabalho, companheiros de disciplinas, em especial ao José Francisco Mateo Castillo e Mahyara Francini Jacob, que tornaram a caminhada mais leve e os dias mais alegres.

Aos colegas do Departamento de Ciências Biológicas da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo, em especial ao Dr. Carlos Ferreira dos Santos, Dr. Thiago José Dionísio e Dr. Daniel Thomas Brozowski.

*Ao Dr. Eduardo Moíoli, por todo apoio. E divido com ele
o sentimento de alegria com a concretização deste
trabalho.*

*A cada um dos membros da banca, que aceitaram
gentilmente ao convite.*

A todos meus amigos, familiares e professores.

“Porque aos seus anjos dará ordem
a teu respeito, para te guardarem
em todos os teus caminhos”.

(Salmos 91:11)

RESUMO

Garbieri T F. Fissura de palato isolada não síndrômica: estudo do fenótipo, recorrência familiar e histórico gestacional [dissertação]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2016.

A fissura labiopalatina (FL/P) é uma das malformações craniofaciais mais comuns em humanos, com variação epidemiológica nas diferentes populações. Possui diferentes apresentações clínicas, divergindo de acordo com a extensão e estruturas acometidas, podendo acometer somente o lábio ou lábio e palato em conjunto, uni ou bilateralmente, de maneira completa ou incompleta ou apenas o palato (FP) tanto completa como incompletamente. Podem fazer parte de um quadro síndrômico, recebendo a denominação de FL/P síndrômica ou acontecer como um fenótipo isolado, sendo chamada de FL/P isolada ou não síndrômica. Em relação a etiologia da FL/P não síndrômica, a literatura afirma ser multifatorial com a predisposição genética associada a fatores ambientais. Apesar de se apresentarem frequentemente associadas, a FL/P e FP não síndrômicas são consideradas etiologicamente e embriologicamente distintas. **Objetivo:** Aprofundar e ampliar o conhecimento das FP isoladas não síndrômicas, descrevendo o fenótipo principal (FP isolada) e seus subfenótipos clínicos, investigando o fator genético relacionado à recorrência por meio do histórico familiar e buscando elucidar possível fatores ambientais envolvidos por meio do histórico gestacional. **Material e métodos:** Foram coletados dados de 165 prontuários médicos de pacientes com FP isolada não síndrômica matriculados no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC-USP). Para a coleta desses dados foram analisados segmentos do prontuário referentes a atendimentos realizados no HRAC-USP em diferentes setores. **Resultados:** Em 165 pacientes estudados, o sexo feminino foi o mais acometido com 106 casos (64,24%) encontrados. O tipo de FP predominante foi a incompleta correspondendo a 88,48% da amostra total, sendo dentre elas a fissura de palato duro parcial a mais prevalente. Em cinco casos não foi possível realizar a classificação nos grupos referentes ao tipo de fissura adotados, sendo necessária a criação de um grupo de classificação adicional. Recorrência familiar positiva foi relatada em 28,47% de 144 casos em que havia

informação, e na maioria das vezes havia apenas 1 outro familiar acometido. A média da idade das mães e dos pais no momento da concepção foi de 26,9 e 31,4 anos, respectivamente. A porcentagem de abortos anteriores foi de 11,95% dos 92 casos informados e a consanguinidade foi de 3,29% dos 91 casos informados. A intercorrência mais frequentemente relatada (25 em 154 casos informados) foi o uso de medicamentos, tais como, antibióticos, anti-hipertensivos e medicamentos que auxiliam na prevenção do parto prematuro. **Conclusão:** O fenótipo FP isolada possui variações quanto à extensão de acometimento, sendo que as fissuras incompletas foram as mais frequentes e o sexo feminino predominantemente acometido. Em relação ao histórico familiar e gestacional os dados que mais chamaram atenção estão relacionados ao percentual de recorrência familiar (28,47%) e o uso de medicação durante a gestação.

Descritores: Fissura Palatina. Recidiva. Hereditariedade. Etiologia.

ABSTRACT

Garbieri T F. Nonsyndromic isolated cleft palate: a study of its phenotype, familial recurrence and gestational history. [dissertation]. Bauru: Hospital of Rehabilitation of Craniofacial Abnormalities. University of São Paulo; 2016.

Cleft lip and palate (CL/P) is one of the most common craniofacial malformations in humans, with epidemiological variation in different populations. It has different clinical presentations that diverge according to the extension and affected structures, and may either affect the lip or lip and palate together, unilaterally or bilaterally, in a complete or incomplete way or just affect the palate (CP) completely or incompletely. CL/P can either be related to a syndrome, classified as syndromic CL/P or unrelated to a syndrome, occurring as an isolated phenotype, designated as isolated or nonsyndromic CL/P. Regarding the etiology of nonsyndromic CL/P, research indicates multifactorial causes with a genetic predisposition associated with environmental factors. Although it is often present in association, nonsyndromic CL/P and CP are considered embryologically and etiologically distinct. **Objective:** To deepen and broaden the knowledge of individual nonsyndromic CP, describing the main phenotype (isolated CP) and its clinical subphenotypes, investigating the genetic factors related to recurrence through family history and to elucidate possible environmental factors involving gestational history. **Material and Methods:** Data were collected from 165 medical patients' records with isolated nonsyndromic CP enrolled at the Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC-USP). For data collection, segments of the records pertaining to care provided by HRAC-USP in different sectors were analyzed. **Results:** In the 165 patients studied, females were the most affected with 106 cases (64.24%) found. The predominant type of CP was incomplete corresponding to 88.48% of the total sample, and among these incomplete CP, the clefts involving partial hard palate were the most prevalent. In five cases it was impossible to classify the type of cleft, and the creation of an additional classification group was required. Positive familial recurrence was reported in 28.47% of 144 cases where information was available and in most cases there was only one other affected family member. The average age of mothers and fathers at

conception was 26.9 and 31.4 years respectively. The percentage of previous miscarriages was 11.95% of the 92 reported cases and consanguineous marriage was found in 3.29% of the 91 reported cases. The most frequently reported complication (25 in 154 reported cases) was the use of drugs such as antibiotics, antihypertensives drugs, and drugs used to prevent premature birth. **Conclusion:** The phenotype Isolated CP presents variations in the extent of involvement, and incomplete clefts were the most frequent, with females predominantly affected. Regarding family history and gestational data what calls more attention were the percentage of familial recurrence (28.47%) and the use of medication during pregnancy.

Keywords: Cleft Palate. Recurrence. Heredity. Etiology

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Esquema ilustrando os tipos de fissura. Em A: fissura pré-forame unilateral incompleta; em B: fissura pré-forame bilateral incompleta; em C: fissura pré-forame unilateral completa; em D: fissura pré-forame completa bilateral; em E: fissura transforame unilateral; em F: fissura transforame bilateral; em G: fissura pós-forame completa e em H: fissura pós-forame incompleta.....	20
Figura 2	- Em A e B: Pré e pós-operatório da cirurgia de reparo do lábio (queiloplastia); em C e D: Pré e pós-operatório da cirurgia de reparo do palato (palatoplastia)	23
Figura 3	- Classes de extensão da fenda palatina seguida por Hanny et al., 2015 (baseada em Jansen et al., 1988). Fissuras incompletas: grade 1 corresponde a úvula bífida e/ou submucosa; grade 2: fissura de palato mole; grade 3: palato duro parcial. A grade 4 representa fissura de palato completa.....	35
Figura 4	- Porcentagem de indivíduos com fissura de palato isolada não síndrômica que havia realizado tratamento cirúrgico prévio à matrícula no HRAC-USP.	40
Figura 5	- Mapa brasileiro com as divisões dos estados, em que estão destacados o número de indivíduos com fissura de palato isolada não síndrômica conforme o estado de origem.	40
Figura 6	- Variações do tipo de fissura pós-forame encontradas na amostra de indivíduos com fissura de palato isolada não síndrômica do HRAC-USP estudada.....	42
Figura 7	- Variações da fissura pós-forame incisivo dos sujeitos com fissura de palato isolada não síndrômica da pesquisa, divididas de acordo com o gênero.....	43
Figura 8	- Porcentagem de indivíduos com fissura de palato isolada não síndrômica divididos de acordo com as informações sobre a recorrência familiar para FL/P presentes nos prontuários médicos do HRAC-USP.	43

Figura 9 - Número de familiares acometidos pelas FL/P nos casos de recorrência familiar dos sujeitos com fissura de palato isolada não sindrômica da pesquisa.	44
Figura 10 - Tipo de parentesco e número de acometidos por fenda orofacial nos casos de 2 ou mais acometidos na família do sujeito com fissura de palato isolada não sindrômica da pesquisa.....	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Número amostral e porcentagem de sujeitos analisados com fissura de palato isolada não síndrômica distribuídos conforme o gênero.	39
Tabela 2 - Número amostral e porcentagem de indivíduos com fissura de palato isolada não síndrômica e suas respectivas idades na matrícula no HRAC-USP.	39
Tabela 3 - Número amostral e porcentagem de sujeitos com fissura de palato isolada não síndrômica encontrados em cada uma das variações nos tipos de fissura pós-forame incisivo encontradas.....	41
Tabela 4 - Variações da fissura pós-forame incisivo dos sujeitos com fissura de palato isolada não síndrômica da pesquisa, divididas de acordo com o gênero.....	42
Tabela 5 - Parentesco dos sujeitos acometidos pela fenda orofacial nos casos de recorrência em que havia apenas 1 acometido pela fenda na família do indivíduo com fissura de palato isolada não síndrômica da pesquisa.....	44
Tabela 6 - Idade média dos pais dos sujeitos com fissura de palato isolada não síndrômica no momento da concepção.....	45
Tabela 7 - Tipos e número de casos dos eventos relatados descritos no histórico gestacional encontrados na amostra de pacientes com fissura de palato isolada não síndrômica analisada.	46

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA	15
1.1	FISSURAS LABIOPALATINAS (FL/P).....	17
1.2	CLASSIFICAÇÃO DAS FL/P	18
1.3	EPIDEMIOLOGIA DAS FL/P	21
1.4	IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E TRATAMENTO DAS FL/P	22
1.5	ETIOLOGIA DAS FL/P	24
2	OBJETIVOS	27
2.1	OBJETIVO GERAL.....	29
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS	31
3.1	CASUÍSTICA	33
3.2	MÉTODOS.....	33
3.2.1	Detalhamento do fenótipo principal – Extensão da fissura	34
3.2.2	Levantamento do histórico familiar e gestacional.....	35
3.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	36
4	RESULTADOS	37
4.1	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	39
4.2	DETALHAMENTO DOS SUBFENÓTIPOS CLÍNICOS PARA A FISSURA DE PALATO ISOLADA NÃO SINDRÔMICA	41
4.3	RECORRÊNCIA FAMILIAL	43
4.4	HISTÓRICO GESTACIONAL	45
5	DISCUSSÃO	47
5.1	DETALHAMENTO DOS SUBFENÓTIPOS CLÍNICOS PARA A FISSURA DE PALATO ISOLADA NÃO SINDRÔMICA	51
5.2	RECORRÊNCIA FAMILIAL	52
5.3	HISTÓRICO GESTACIONAL	54
6	CONCLUSÃO.....	57
	REFERÊNCIAS	61
	APÊNDICE	67
	ANEXO	72

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

1.1 FISSURAS LABIOPALATINAS (FL/P)

As fissuras labiopalatinas (FL/P) são malformações que se estabelecem precocemente na vida intrauterina, mais precisamente no período embrionário e o início do período fetal, pois é nessa fase que a face e o palato se formam de maneira significativamente veloz, sendo que, até o nascimento, muda apenas a proporção do tamanho em relação ao crânio e ao corpo (TRINDADE; SILVA FILHO, 2007). Para que o desenvolvimento craniofacial ocorra, seguindo um padrão adequado, uma complexa série de eventos deve acontecer, dentre eles, a proliferação, migração, diferenciação e apoptose celular. Se houver alguma falha em algum momento, poderá ocorrer a fissura orofacial (LESLIE; MARAZITA, 2013).

Fissura labiopalatina é um termo amplo, que compreende tanto as fissuras que acometem o lábio e o rebordo alveolar, envolvendo o palato primário, quanto aquelas que acometem somente o palato, é interessante salientar que ambas acontecem em períodos gestacionais distintos, sendo as de lábio estabelecidas mais cedo, por volta da 4ª até 7ª ou 8ª semana gestacional, quando os processos nasais mediais fusionam - se ao processo maxilar para formação do lábio superior e as de palato um pouco mais tarde, quando os processos palatinos se reposicionam e se fusionam (MESKIN; GORLIN; ISAACSON, 1963; TRINDADE; SILVA FILHO, 2007; BORGES et al., 2014). Por volta da 7ª semana da embriogênese, o palato secundário inicia o seu desenvolvimento, quando as lâminas palatinas emergem como invaginações do par de processos maxilares que inicialmente se desenvolvem verticalmente ao longo das laterais da língua, e posteriormente se elevam para uma posição horizontal e continuam se desenvolvendo no sentido da linha média. Quando ocorre a fusão entre esses processos, há então a separação completa das cavidades nasal e bucal, caso contrário, não havendo fusão, a presença da fissura ocasionará a comunicação entre essas duas cavidades. Portanto, a fenda palatina pode ser resultante de falha no desenvolvimento, elevação, velocidade de migração ou fusão das lâminas palatinas (LESLIE; MARAZITA, 2013).

Levando em consideração a cronologia de desenvolvimento embrionário facial, a fenda labial (FL), seria resultante, portanto, de defeito na fusão entre o processo nasal medial com os processos maxilares e a fenda palatina (FP) resultante de falha de fusão entre as lâminas palatinas. Dentre as fissuras orais, aproximadamente 45% apresentam FL + FP, representado pelas fissuras transforame, 30% apresentam as FP isoladas e 25% as FL isoladas (NEVILLE et al., 2009). No entanto, esses dados podem variar dependendo da população estudada, como nos trabalhos de Martelli et al., (2012) e Figueiredo et al., (2015) em que a FP mostrou maior prevalência em relação à FL, ou no de Felix-Schollaart et al., (1992) em que o número de pacientes com FL e o número de pacientes com FP foram os mesmos.

1.2 CLASSIFICAÇÃO DAS FL/P

Anatomicamente as fissuras podem afetar tanto o tecido mole quanto o esqueleto, como é o caso das fissuras de lábio e/ou palato (TRINDADE; SILVA FILHO, 2007), que são genericamente nomeadas como FL/P e configuram, em todo o mundo, uma das malformações craniofaciais mais frequentes em humanos, presentes ao nascimento (GORLIN, COHEN, LEVIN, 1990; NEVILLE et al., 2009; CYMROT et al., 2010; SOUZA FREITAS et al., 2012; LESLIE; MARAZITA, 2013; SHAPIRA et al., 2014; WEHGBY et al., 2013). Elas constituem um grave problema odonto-médico-social e são reconhecidas como um relevante problema de saúde pública pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (GARIB et al., 2010; FONSECA; REZENDE, 1971).

As FL/P podem estar presentes como um defeito isolado, sendo denominadas de FL/P isolada ou não sindrômica, no caso de indivíduos sem outras anomalias físicas ou de desenvolvimento, ou como parte de uma síndrome, sendo denominada FL/P sindrômica (SOUZA FREITAS et al., 2012; LESLIE; MARAZITA, 2013). Na maioria dos casos, 60% a 70%, apresentam-se como uma característica isolada, não associada à síndromes ou malformações. Os 30 a 40% dos casos remanescentes, ocorrem no contexto de malformações múltiplas, podendo estar associadas a síndromes (DIXON et al., 2011; AQUINO et al., 2011; SOUZA FREITAS et al., 2012; BORGES et al., 2014). As FL/P estão presentes como parte

do quadro clínico em pelo menos 275 síndromes já descritas, as quais, geralmente estão relacionadas a mutações em um único *locus* gênico, denominadas de monogênicas, a anomalias cromossômicas ou ainda a ação de agentes teratogênicos (LESLIE; MARAZITA, 2013). A FL/P é característica de uma lista de mais de 200 síndromes genéticas específicas, já para a FP, esse número de síndromes se estende para mais de 400 (MOSSEY et al., 2009).

As FP, são mais associadas a síndromes do que as FL/P. Cerca de 50% dos casos de FP e 70% das FL/P se apresentam de maneira não sindrômica. Esses dados confirmam que a fissura isolada de palato é mais comumente sindrômica do que a fissura labial ou fissura labial em conjunto com a palatina (DIXON et al., 2011; LESLIE; MARAZITA, 2013; WATKINS et al., 2014).

Para o estudo das fissuras orofaciais, grande parte dos trabalhos divide os fenótipos em: fissura de lábio com ou sem fissura de palato (FL/P) e fissura de palato isolada (FP) apenas (MOSSEY et al., 2009; ALDHORAE et al., 2014).

Apesar dessa divisão fenotípica, do ponto de vista clínico, há uma grande variabilidade morfológica dentro de cada tipo de fissura (GORLIN, COHEN, LEVIN, 1990), sendo que, na maioria das vezes, as fendas são classificadas de acordo com as estruturas acometidas, com o objetivo de estabelecer um protocolo sistemático de abordagens terapêuticas. No Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC – USP), local da realização deste trabalho, a classificação adotada foi proposta por Spina et al., (1972) modificada por Silva Filho et al., (1992). Essa classificação divide os diferentes tipos de fissuras em grupos utilizando os prefixos pré, trans e pós, tendo como ponto de referência anatômico o forame incisivo.

Sendo assim, as fissuras pré-forame incisivo, correspondem ao grupo de fissuras que acometem o lábio, com ou sem envolvimento do rebordo alveolar e do palato primário, podendo chegar até o forame incisivo, podendo ser completas ou incompletas, unilaterais, bilaterais ou medianas. As fissuras transforame incisivo são aquelas que envolvem lábio, rebordo, palato primário e secundário e podem ser unilaterais, bilaterais ou medianas. No terceiro grupo estão as fissuras pós-forame incisivo, que compreendem as fissuras isoladas de palato secundário, a partir do forame incisivo, podendo ser completas ou incompletas. No último grupo definido por essa classificação, encontram-se as fissuras raras da face, na qual estão aquelas fissuras que não estão vinculadas anatomicamente ao forame incisivo. Na figura 1, a

seguir, é possível visualizar melhor esse modelo de classificação (TRINDADE; SILVA FILHO, 2007; CYMROT et al., 2010) (Figura 1).

Figura 1 – Esquema ilustrando os tipos de fissura. Em A: fissura pré-forame unilateral incompleta; em B: fissura pré-forame bilateral incompleta; em C: fissura pré-forame unilateral completa; em D: fissura pré-forame completa bilateral; em E: fissura transforame unilateral; em F: fissura transforame bilateral; em G: fissura pós-forame completa e em H: fissura pós-forame incompleta.

Fonte: Cymrot et al., 2010, modificada por Garbieri; Neves, 2016.

Em relação ao fenótipo clínico especificamente das FP, estudadas neste trabalho, há uma considerável variação em relação à gravidade, pois o defeito pode envolver os palatos duro e mole completamente, somente parte do palato duro e totalmente palato mole, somente palato mole e na forma menos grave acometer a úvula somente ou ainda na forma subclínica, como uma fissura submucosa, sendo esta última, a manifestação mais branda que pode estar associada ou não à úvula bífida (HANNY et al., 2015).

A literatura relata ainda que esse tipo de fissura pode ser em forma de “V” ou “U”, e alguns autores sugerem que esta diferença poderia ter relação com a gravidade da apresentação dos sintomas. A partir de pacientes com FP isolada, Rintala, Ranta e Stegars (1984) buscaram, dentre seus objetivos, verificar se havia predominância de algum tipo de forma da fissura de palato em V ou U nesse grupo. No entanto, seus resultados mostraram que ambas apareciam no grupo com frequências semelhantes.

1.3 EPIDEMIOLOGIA DAS FL/P

Para quantificar a ocorrência das fissuras e inúmeras outras alterações em uma população, são usadas medidas epidemiológicas como a incidência e a prevalência sendo que ambas são utilizadas nos estudos publicados para descrever a frequência das FL/P em diferentes populações. A prevalência é a mais comumente utilizada pelos autores, e é uma medida que descreve o número de casos de uma doença na população num determinado ponto temporal, nos casos de defeitos do nascimento, expressa uma medida da proporção do número de casos de acometidos entre os nascidos vivos (WATKINS et al., 2014). No mundo todo, em um contexto geral, a prevalência das fissuras gira em torno de aproximadamente 1 a cada 700 nascidos vivos (DIXON et al., 2011; MARTELI et al., 2012).

Entre o número de nascimento de crianças caracterizadas como leucodermas, a FL/P ocorre em cerca de 1/1000 (variando de 0,7 – 1,3), embora haja variação dos dados de um estudo para outro levando em consideração diversos fatores, tais quais: a fonte de informação, registros de nascimento, certidões de nascimento, acompanhamento de dados gestacionais, registros cirúrgicos, se os dados foram obtidos retrospectivamente ou prospectivamente, e se natimortos ou outros distúrbios e casos sindrômicos foram incluídos. A literatura retrata uma prevalência maior em japoneses com 2,1 casos a cada 1000 nascimentos, e chineses 1,7 a cada 1000 nascimentos. Em contraste, é menor na população negra, aproximadamente 0,3 a cada 1000 nascidos (GORLIN, COHEN, LEVIN, 1990). No geral, de acordo com a literatura, do ponto de vista étnico e racial, a população oriental possui uma alta prevalência de FL/P, a branca representa a prevalência intermediária e a menor é observada na população africana (SHAPIRA et al., 2014).

Existe ainda variação de prevalência de acordo com a localização geográfica e condição socioeconômica (SOUZA FREITAS et al., 2012). Especificamente no Brasil, a ocorrência da FL/P fica em torno de 1 para cada 650 nascimentos (TRINDADE; SILVA FILHO, 2007; SOUZA FREITAS et al., 2012).

Em relação à prevalência somente para as FP isoladas, elas são consideradas menos frequentes, uma vez que ocorrem em média em 1 a cada 2500 nascidos vivos enquanto que para a FL/P essa média fica em torno de 1 para cada 700 nascimentos no mundo todo. Além disso, também apresentam menor variabilidade na prevalência entre diferentes populações étnicas quando comparada

a grande variabilidade mencionada anteriormente encontrada para as FL/P (BEATY et al., 2011). A FL/P não síndrômica é duas vezes mais frequente em homens, enquanto que a FP não síndrômica é duas vezes mais frequente em mulheres (MOSSEY et al., 2009). Outro aspecto interessante em relação à prevalência das FP, é que há uma hipótese baseada no trabalho de Fogh-Andersen (1943 apud MESKIN, GORLIN, ISAACSON, 1963) de que além de mais frequentes são também mais graves quanto à extensão, no gênero feminino, ou seja, conforme diminui o grau de severidade da extensão da FP, há também a diminuição da afinidade pelo gênero feminino, sugerindo diferença entre os gêneros também relacionada à extensão da fissura de palato.

No geral, a prevalência das FL/P não síndrômicas possui forte interferência dos fatores étnicos, e quando a população é miscigenada como no Brasil, a descendência étnica pode ter algum efeito sobre a contribuição genética para a malformação (BORGES et al., 2014).

Apesar de um aumento geral da incidência de indivíduos com fissura na população mundial ao longo dos anos, há também a diminuição da taxa de mortalidade após o nascimento, e isso tem sido justificado devido a melhorias tanto no atendimento neonatal à criança com fissura, quanto às técnicas cirúrgicas e acompanhamento periódico para a reabilitação (SHAPIRA et al., 2014).

1.4 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E TRATAMENTO DAS FL/P

As fissuras orofaciais podem acarretar problemas estéticos, funcionais, assim como emocionais, iniciando com as dificuldades alimentares, e com o desenvolvimento do indivíduo, podem ocorrer também outras implicações em fases subsequentes, como os problemas de fala, audição e ainda, problemas dentários, sendo necessário tratamento nas diferentes especialidades, conforme necessidade individual (DIXON et al., 2011; LESLIE; MARAZITA, 2013). No entanto, no caso das fissuras pós-forame incisivo, ou seja, fissuras isoladas de palato, estas afetam principalmente a alimentação, a audição e a fala. Os sintomas mais frequentes inicialmente são: dificuldades no processo de alimentação e regurgitação nasal, insuficiência de crescimento e problemas auditivos, inclusive com a perda da audição. Com o desenvolvimento da criança podem surgir sintomas principalmente

relacionados à fala e voz e em alguns casos necessidade de tratamento ortodôntico (HANNY et al., 2015).

As diversas implicações estéticas e funcionais devido à presença da FL/P, requerem reabilitação (SOUZA FREITAS et al., 2012) e os indivíduos que apresentam essa alteração necessitam de acompanhamento multidisciplinar ao longo da vida, desde o nascimento até a idade adulta (MARTELLI et al., 2012).

O tratamento dessas malformações tem início após o nascimento e visa inicialmente a reparação do defeito anatômico, com a meta de estabelecer e recuperar a estética e a função, favorecendo o indivíduo, em sua integração com a sociedade. Para a reabilitação adequada são necessários tratamentos cirúrgicos e ambulatoriais, em épocas oportunas, sendo que a extensão anatômica é o fator mais importante que determina protocolos de tratamento distintos para cada tipo de fissura (JACKSON et al., 2015).

No geral, de acordo com o protocolo do HRAC-USP, a cirurgia reabilitadora do lábio, chamada de queiloplastia, é realizada por volta dos 3 meses de vida e a cirurgia reparadora do palato, chamada de palatoplastia, é realizada em torno dos 12 meses (Figura 2).

Figura 2: Em A e B: Pré e pós-operatório da cirurgia de reparo do lábio (queiloplastia); em C e D: Pré e pós-operatório da cirurgia de reparo do palato (palatoplastia).

Fonte: Souza Freitas et al., 2012.

1.5 ETIOLOGIA DAS FL/P

Para discorrer sobre a etiologia é importante distinguir primeiramente entre as fissuras sindrômicas e não sindrômicas. Em relação às FL/P sindrômicas, tanto a etiologia genética quanto a interferência de um fator teratogênico particular costumam ser bem definidos. Um exemplo é a síndrome de van der Woude que é o tipo de fissura sindrômica mais comum, diagnosticada em cerca de 2% de todos os casos de FL/P e que apresenta uma prevalência de 1 a cada 34.000 nascidos vivos, sendo causada por mutações no gene *IRF6* (LESLIE; MARAZITA, 2013).

Por outro lado, o mecanismo etiopatogênico das FL/P não sindrômicas é definido como heterogêneo e complexo, envolvendo fatores genéticos e ambientais, em que ambos atuam de maneira inter-relacionada (CARINCI et al., 2000; WEHBY et al., 2013; ALDHORAE et al., 2014), e por esse motivo é definido como um padrão de herança multifatorial, podendo, por meio da interação entre esses fatores genéticos e ambientais, interferir na sinalização molecular para a formação orofacial (SOUZA FREITAS et al., 2012; AQUINO et al., 2011).

Agentes físicos, químicos ou biológicos que tenham potencial de ação na diferenciação, migração e proliferação das células da crista neural com subsequente envolvimento do mesênquima facial, durante o período em que a face e o palato estejam se formando, apresentam potencial risco para a ocorrência das FL/P (SOUZA FREITAS et al., 2012).

Dentre os fatores ambientais, o tabagismo materno tem sido associado a um risco aumentado de FL/P, e os riscos decorrentes dessa exposição durante o período gestacional levantam a possibilidade de interação desse fator a certos genes desempenhando um papel na ocorrência de FL/P. O consumo materno de álcool também tem sido investigado quanto a sua contribuição na etiologia das FL/P. Além dos agentes teratogênicos mencionados, os aspectos nutricionais como a deficiência de folato, algumas condições relacionadas à saúde materna e exposições a outros agentes durante o período gestacional também são citados (DIXON et al., 2011). A idade avançada dos pais, doenças infecciosas, uso de drogas, medicamentos e radiações ionizantes também tem sido associados a esta anomalia (POPIA, AARESTRUP, TRIBIOLI, 2013).

Na revisão de literatura publicada por BORGES et al. (2014), investigando, entre outros aspectos, os fatores ambientais para as FL/P não sindrômicas, os

autores listam alguns dos fatores de risco, publicados em diferentes estudos, sendo os mais citados: o tabagismo ou fumo passivo durante a gestação, uso de álcool, idade avançada dos pais, consanguinidade, uso de corticoides ou anticonvulsivantes, exposição a pesticidas, ocorrência prévia de aborto, obesidade materna e hipertensão, ressaltando também a ação conjugada desses fatores com alguns polimorfismos genéticos.

Especificamente quanto ao levantamento dos fatores ambientais para as fissuras de FP isoladas não sindrômicas, no estudo de revisão de literatura acerca da contribuição dos fatores ambientais para os diferentes tipos de fissura, realizado por Jackson e colaboradores em 2015, os autores concluíram que para a FP isolada um fator de risco durante a gestação, seria a exposição materna ao ácido valpróico (antiepiléptico e estabilizador de estado de ânimo) dando indícios de que este agente etiológico específico esteja particularmente envolvido no desenvolvimento deste tipo de fissura. Contudo, não existem outros trabalhos confirmando esse dado, ou mesmo levantando outros fatores associados especificamente a esse tipo de fissura.

A etiologia das FL/P também envolve aspectos genéticos, uma vez que, segundo dados gerais, 1 em cada 5 dos pacientes com fissuras não sindrômicas nas diferentes populações, tem histórico familiar positivo para FL/P, o que representa a recorrência, confirmando, assim, a importância dos fatores genéticos na predisposição para esta anomalia (CARINCI et al., 2000).

A questão da associação de diversos fatores ambientais e genéticos envolvidos na etiologia da malformação, em sua forma não sindrômica, dificulta a identificação de genes específicos quando se fala do componente genético. Mas, por meio da identificação de genes responsáveis por síndromes envolvendo a FL/P, foi possível um maior entendimento também das FL/P não sindrômicas (BORGES et al, 2014; ALDHORAE et al., 2014).

Alguns genes como o *SATB2*, *TBX22* e o *IRF6* entre outros, são considerados importantes no desenvolvimento do palato em humanos e têm sido associados à FP isolada por alguns grupos de pesquisadores (FITZPATRICK et al., 2003 apud MOSSEY et al., 2009; FU et al., 2015).

Devido aos múltiplos aspectos descritos na etiologia das FL/P não sindrômicas, há extrema dificuldade em se identificar os fatores etiológicos específicos e da mesma forma em desenvolver programas preventivos confiáveis

especialmente quanto à complexidade para se estabelecer um alvo de ação específico para a prevenção (SOUZA FREITAS et al., 2004). Dessa forma, a ampliação do conhecimento acerca da etiologia das FL/P permitiria melhorias no que se refere especialmente à prevenção (MOSSEY et al., 2009). Nesse tipo de investigação envolvendo as anomalias craniofaciais, um outro ponto relevante diz respeito à definição do grupo amostral a ser avaliado. E nesse sentido, está bem estabelecido que, a fissura não sindrômica de lábio com ou sem envolvimento do palato (FL/P) e a fissura de palato (FP) isolada são entidades distintas do ponto de vista etiológico (CARINCI et al., 2000).

Como mencionado anteriormente, não é comum que se faça a separação entre FL/P e FP isolada (CARINCI et al., 2000; JACKSON et al., 2015), no entanto, essa estratificação do grupo amostral, levando em conta o tipo de fissura, é muito importante, pois se tratando de anomalias distintas, com diferentes implicações terapêuticas, estudar cada uma de maneira isolada, permite um melhor entendimento dos prováveis mecanismos genéticos e ambientais relacionados a cada uma delas (MARTELLI et al., 2012; JACKSON et al., 2015). No que tange especificamente às fissuras de palato, é comum que nos estudos mesmo havendo determinação de um grupo específico de sujeitos com FP isolada, o fenótipo clínico não seja descrito dentro das várias possibilidades fenotípicas para as FP. Dessa forma, diante do exposto, este estudo busca expandir o conhecimento especialmente sobre as fissuras de palato isoladas não sindrômicas, investigando em uma amostra de sujeitos matriculados no HRAC-USP, a apresentação do fenótipo clínico, ou seja, descrevendo a prevalência em relação à extensão da fissura de palato, e além disso investigar, por meio da análise dos históricos familiar e gestacional, acerca dos possíveis componentes etiológicos.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Expandir o conhecimento acerca das fissuras de palato isoladas não sindrômicas no que tange à sua extensão, aspectos genéticos, gestacionais e ambientais envolvidos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever, detalhadamente, a prevalência dos diferentes subfenótipos clínicos para as fissuras de palato isoladas não sindrômicas sob o aspecto de sua extensão e distribuição entre os gêneros, em uma amostra de sujeitos matriculados no HRAC-USP;
 - Pesquisar, nessa mesma população, fatores relativos ao histórico familiar, especificamente o índice de recorrência para as fissuras labiopalatinas;
 - Levantar o histórico gestacional, investigando idade parental na concepção, consanguinidade, abortos prévios, hábitos e intercorrências gestacionais.
-
-

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este estudo transversal retrospectivo de caráter exploratório foi realizado segundo princípios éticos e previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC – USP), conforme o parecer consubstanciado número 1.009.764 (ANEXO A).

3.1 CASUÍSTICA

Inicialmente, para a seleção da amostra, foi solicitado um levantamento junto ao Centro de Processamento de Dados (CPD) do HRAC – USP, de todos os pacientes matriculados que apresentavam diagnóstico de fissura pós-forame incisivo não sindrômica (fissura de palato isolada), o qual forneceu uma lista com 8.752 registros de prontuários de pacientes matriculados com esse tipo de fissura. Dessa lista, foram selecionados aleatoriamente e analisados 292 prontuários médicos, dos quais foram coletadas as informações de 165, diante do tempo de realização desta etapa da dissertação.

Como critério para a confirmação de inclusão de cada caso, o paciente deveria apresentar diagnóstico de fissura de palato isolada não sindrômica. E o critério de exclusão, foi qualquer suspeita de síndrome ou malformação associada, ou mesmo aqueles que ainda não tivessem o diagnóstico concluído.

3.2 MÉTODOS

Todas as informações coletadas foram anotadas em uma ficha especialmente elaborada para essa finalidade (Ficha de Avaliação – APÊNDICE A).

3.2.1 Detalhamento do fenótipo principal – Extensão da fissura

Para detalhar a extensão fenotípica da fissura, inicialmente foi analisado o prontuário dos pacientes que se encontravam no Setor de Arquivo do HRAC-USP.

Por meio da análise desses prontuários, foram coletadas informações de identificação geral, tais como: nome, número de matrícula no HRAC-USP, data e local de nascimento, gênero e data de matrícula. Ainda sobre os dados gerais da casuística na ficha de Serviço Social, foi coletada a informação sobre a procedência do paciente e a classificação socioeconômica da família.

Para a avaliação do fenótipo da fissura, foram analisadas as fichas integrantes do prontuário contidas na consulta de Caso Novo e Cirurgia Plástica. Nas informações sobre o caso novo, consulta na qual é realizado o diagnóstico e a matrícula do paciente no HRAC-USP, foi coletada a classificação inicial da fissura, que segue a classificação de Spina et al., (1972) modificada por Silva Filho et al., (1992). Nessa ficha também foram coletados os dados relativos à condição paciente no momento da chegada ao hospital, em relação a ter ou não realizado algum procedimento cirúrgico reabilitador em outro centro, bem como a presença de outras anomalias e queixas relatadas pelos familiares ou pelo paciente. Na ficha de Cirurgia Plástica foi coletada a característica da fenda, confirmando o diagnóstico inicial registrado no Caso Novo.

Para definição precisa do fenótipo da fissura foram analisadas as tomadas fotográficas digitalizadas de cada caso, realizadas de rotina na consulta de caso novo, arquivadas no sistema Gandhi, sistema interno informatizado que gerencia o armazenamento das imagens de cada paciente matriculado no HRAC-USP.

Em linhas gerais, seguindo a classificação proposta na ficha de caso novo do HRAC-USP, a extensão da fissura palatina foi definida como fissura completa quando acometia o palato completamente e incompleta quando acometia parte do palato. As fissuras incompletas foram divididas em: fissura de palato duro parcial; fissura de palato mole; fissura submucosa e/ou úvula bífida e um grupo denominado outros em que foram incluídos os casos de fissura de palato mole associada a fissura submucosa.

O artigo publicado por Hanny e colaboradores (2015) apresenta uma imagem ilustrativa dessa subdivisão (Hanny et al., 2015 - baseada em Jansen et al., 1988) (Figura 3).

Figura 3: Classes de extensão da fenda palatina seguida por Hanny et al., 2015 (baseada em Jansen et al., 1988). Fissuras incompletas: grade 1 corresponde à úvula bífida e/ou submucosa; grade 2: fissura de palato mole; grade 3: palato duro parcial. A grade 4 representa fissura de palato completa.

Fonte: Hanny et al., 2015.

3.2.2 Levantamento do histórico familiar e gestacional

Para esse objetivo foram avaliadas e coletadas as informações dos prontuários nas fichas de Genética, Pediatria e Enfermagem.

Na ficha de genética, foram coletadas as informações a respeito da confirmação da FP isolada e os heredogramas, por meio dos quais, foi possível a avaliação da história familiar a respeito da presença de fissura palatina e/ou labiopalatina em outras pessoas da família, determinando se havia recorrência e quando presente o grau de parentesco e a geração em que ocorreu. Além disso, foram avaliados os dados descritos sobre idade dos pais na concepção da criança, histórico de casamento consanguíneo e os casos de aborto de gestações anteriores, quando descritos. Nessa ficha foram avaliadas ainda, outras informações do histórico gestacional relatadas pela mãe sobre intercorrências e/ou hábitos.

Na ficha de pediatria e enfermagem foram analisadas as informações referentes a quem estava acompanhando o paciente durante a consulta, se foi realizado ou não o pré-natal, o tipo de parto, se houve intercorrências e/ou hábitos gestacionais. Nessa ficha também havia informação a respeito de outros parentes com a anomalia e qual o parentesco com o paciente.

Dentre os 165 indivíduos dos quais foram coletadas informações, não haviam irmãos.

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram tabulados no programa *Microsoft Office Excel 2013* (*Microsoft Corp.*) e analisados por meio de estatísticas descritivas.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

A amostra foi composta por um total de 165 indivíduos (106 mulheres e 59 homens) com fissura pós-forame incisivo não sindrômica matriculados no HRAC-USP, selecionados de maneira aleatória (Tabela 1).

Tabela 1 – Número amostral e porcentagem de sujeitos analisados com fissura de palato isolada não sindrômica distribuídos conforme o gênero.

Gênero	Nº	%
Masculino	59	35,76
Feminino	106	64,24
Total	165	100

Em relação à idade em que os pacientes fizeram a primeira consulta no hospital, esta apresentou variação e se encontra descrita na tabela abaixo (Tabela 2).

Tabela 2 – Número amostral e porcentagem de indivíduos com fissura de palato isolada não sindrômica e suas respectivas idades na matrícula no HRAC-USP.

Idade em que foi realizada a matrícula no hospital	Nº	%
Menos de 1 ano	60	36,36
Entre 1 e 2 anos	46	27,88
Entre 3 e 5 anos	20	12,12
Entre 6 e 9 anos	16	9,70
Entre 10 e 20 anos	14	8,49
Acima de 20 anos	9	5,45
Total	165	100

Na figura a seguir (Figura 4), é possível observar o número de pacientes que, ao serem matriculados no HRAC-USP, haviam realizado tratamento cirúrgico prévio (8,49%), ou seja, haviam realizado uma ou mais cirurgias em outros centros de atendimento.

Figura 4 - Porcentagem de indivíduos com fissura de palato isolada não sindrômica que havia realizado tratamento cirúrgico prévio à matrícula no HRAC-USP.

Quanto à naturalidade do paciente, na Figura a seguir (Figura 5) está descrita a casuística dos sujeitos investigados conforme o estado de origem, ressaltando que 2 deles não eram brasileiros (NB); desses, 1 era de Lisboa (Portugal) e outro era de Madri (Espanha).

Figura 5 - Mapa brasileiro com as divisões dos estados, em que estão destacados o número de indivíduos com fissura de palato isolada não sindrômica conforme o estado de origem.
Nota: 2 pacientes não eram naturais do Brasil e foram denominados de Não Brasileiros (NB).

No que se refere a classificação socioeconômica preconizada no HRAC-USP, 139 sujeitos (84,24%) estavam categorizados na Classe Baixa (inferior/superior), outros 24 (14,55%) na classe Média Inferior, apenas em 2 deles (1,21%) não havia informação.

Na maioria das vezes, o paciente compareceu acompanhado apenas pela mãe para a sua primeira consulta (84 casos - 50,91%), ambos genitores estavam presentes na consulta inicial em 41 casos (24,85%), apenas o pai em 6 casos (3,64%), mãe e mais algum parente em 7 casos (4,24%), apenas a tia, avó ou um terceiro responsável em 5 casos (3,03%) e em 1 caso (0,06%) o paciente já era adulto e veio sozinho, e nos 21 casos restantes (12,73%), não havia informação acerca do acompanhante.

4.2 DETALHAMENTO DOS SUBFENÓTIPOS CLÍNICOS PARA A FISSURA DE PALATO ISOLADA NÃO SINDRÔMICA

As descrições dos subfenótipos clínicos quanto às variações da extensão da fissura de palato, estão detalhados na Tabela 3 e Figura 6. Conforme descrito em casuística e métodos utilizou-se classificação descrita no prontuário, a qual foi confirmada nas imagens fotográficas, quando presentes, mesmo assim, 5 casos não se enquadravam nas classificações já existentes e foram então, incluídas em outras, sendo que, em todos os casos, esse fenótipo era de fissura envolvendo palato mole e fissura submucosa no palato duro associada.

Tabela 3 - Número amostral e porcentagem de sujeitos com fissura de palato isolada não síndrômica encontrados em cada uma das variações nos tipos de fissura pós-forame incisivo encontradas.

Tipo de fissura pós-forame incisivo	Nº	%
Completa	19	11,52
Palato duro parcial	73	44,24
Palato mole	49	29,69
Microformas (submucosa e/ou úvula bífida)	19	11,52
Outros (palato mole + submucosa)	5	3,03
Total	165	100

Figura 6 - Variações do tipo de fissura pós-forame encontradas na amostra de indivíduos com fissura de palato isolada não síndrômica do HRAC-USP estudada.

Quanto à distribuição desses fenótipos entre os gêneros, observa-se na Tabela 4 e Figura 7 que as diferenças percentuais entre os gêneros são mais marcantes para as fissuras completas e nas incompletas para aquelas que envolvem palato duro parcialmente.

Tabela 4 - Variações da fissura pós-forame incisivo dos sujeitos com fissura de palato isolada não síndrômica da pesquisa, divididas de acordo com o gênero.

Tipo de fissura pós-forame		Feminino (n=106)		Masculino (n=59)	
		nº	%	nº	%
Incompletas	Completas	15	9,09	4	2,42
	Palato duro parcial	48	29,09	25	15,15
	Palato mole	30	18,18	19	11,52
	Microformas (submucosa e/ou úvula bífida)	11	6,67	8	4,85
	Outros (palato mole + submucosa)	2	1,21	3	1,82
	Total	106	64,24	59	35,76

Figura 7 - Variações da fissura pós-forame incisivo dos sujeitos com fissura de palato isolada não sindrômica da pesquisa, divididas de acordo com o gênero.

4.3 RECORRÊNCIA FAMILIAL

No que se refere à recorrência familiar, houve histórico positivo em 41 casos (24,85%), em 103 casos (62,42%) foi negada e em 21 (12,73%) não havia informação registrada sobre esse dado (Figura 8). Assim, avaliando somente os 144 casos em que havia informação sobre ocorrência de outros casos na família, a recorrência foi de 28,47% (positiva em 41 dos 144 casos).

Figura 8: Porcentagem de indivíduos com fissura de palato isolada não sindrômica divididos de acordo com as informações sobre a recorrência familiar para FL/P presentes nos prontuários médicos do HRAC-USP.

Quanto à investigação especificamente desses casos com recorrência, de indivíduos com FLP nas famílias, encontramos que, em 32 casos (22,22%), havia somente 1 outro indivíduo com FLP, e os outros 9 casos (6,25%), apresentavam 2 ou mais familiares acometidos pelas fendas orofaciais (Figura 9).

Figura 9 - Número de familiares acometidos pelas FL/P nos casos de recorrência familiar dos sujeitos com fissura de palato isolada não síndrômica da pesquisa.

Quanto ao grau de parentesco para esses 32 casos de recorrência familiar positiva, em que somente 1 familiar havia sido acometido pela fissura, os parentes acometidos estão descritos na tabela a seguir (tabela 5).

Tabela 5 – Parentesco dos sujeitos acometidos pela fenda orofacial nos casos de recorrência em que havia apenas 1 acometido pela fenda na família do indivíduo com fissura de palato isolada não síndrômica da pesquisa.

Parente acometido	Número de casos
Mãe	5
Pai	3
Irmão/Irmã	6
Tio/Tia	3
Avô/Avó	1
Primo/Prima	8
Parentes Distantes	6
Total	32

Já para os 9 casos em que 2 ou mais parentes haviam sido acometidos pela fenda orofacial, o tipo de parentesco e o número de vezes estão descritos no gráfico abaixo (Figura 10).

Figura 10 – Tipo de parentesco e número de acometidos por fenda orofacial nos casos de 2 ou mais acometidos na família do sujeito com fissura de palato isolada não sindrômica da pesquisa.

4.4 HISTÓRICO GESTACIONAL

A informação sobre a idade paterna e materna na concepção, estava presente em 88 casos (53,33%) dos 165 prontuários analisados. As médias e variações em relação a esse dado estão descritas na Tabela 6.

Tabela 6: Idade média dos pais dos sujeitos com fissura de palato isolada não sindrômica no momento da concepção.

Idade na concepção	Média	Variação
Idade materna	26,90	15 - 40
Idade paterna	31,40	17 - 69

Do total de 165 pacientes, em 152 casos (92,12%) foi relatada a realização de acompanhamento pré-natal, sendo que em 1 caso foi relatado ter sido realizado de maneira irregular e em 1 caso esse acompanhamento ocorreu a partir do 5º mês de

gestação. Apenas 1 caso (0,61%) relatou que não realizou esse tipo de acompanhamento e em 12 casos (7,27%) não havia o dado registrado. Quatorze mães (8,48%) relataram a ingestão de ácido fólico e em 11 casos (6,67%) foi relatada a administração de suplemento vitamínico.

Abortos anteriores foram registrados em 11 casos (6,67%), e negados em outros 81 casos (49,09%), sendo que não havia esta informação nos 73 casos restantes (44,24%). Assim, a prevalência de abortos prévios foi de 11,95%, ou seja, ocorreu em 11 dos 92 casos em que havia essa informação no prontuário.

A consanguinidade foi relatada em 3 casos (1,82%) e negada em outros 88 casos (53,33%), nos outros 74 casos (44,85%) não havia informação descrita. Desta forma, o índice de consanguinidade para essa amostra foi de 3,29%, ou seja, 3 em 91 casos informados.

A informação e descrição dos eventos do histórico gestacional em relação a intercorrências e hábitos estava ausente em 11 casos (6,67%), sendo relatada e afirmativa em 60 casos (36,36%), e negada intercorrência de qualquer natureza em 94 (56,97%). Estão descritos na tabela a seguir os eventos mais citados (Tabela 7).

Tabela 7: Tipos e número de casos dos eventos relatados descritos no histórico gestacional encontrados na amostra de pacientes com fissura de palato isolada não síndrome analisada.

Tipo de evento	Número de casos relatados
Uso de Medicamento	25
Hipertensão	14
Sangramento	10
Tabagismo	5
Diabetes	4
Etilismo	2
Raio - X	2

Dentre as mães que apresentaram intercorrências e/ou necessitaram de medicação, os medicamentos mais utilizados foram: antibióticos (9 casos), anti-hipertensivo (6 casos), medicamentos que auxiliam na prevenção do parto prematuro (5 casos), entre outros citados com menor frequência.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

As fissuras orofaciais representam o defeito congênito mais comum entre os recém-nascidos, manifestando fenótipos distintos para cada tipo de fissura e apresentando etiologia bastante complexa, o que tem sido alvo de inúmeros estudos e discussões ao longo dos últimos anos.

Em trabalhos relacionados às fendas orofaciais, mais especificamente as FL/P, é importante que se faça a distinção do tipo de fissura a ser estudado, uma vez que se tratam de anomalias distintas, que além do comprometimento de estruturas anatômicas diferentes, diferem também em diversos fatores, como: etiológicos, embriológicos, epidemiológicos, dentre outros. A literatura tem enfatizado essa necessidade de estratificação do grupo amostral de acordo com o tipo de fissura, dividindo as fissuras em: fissura de lábio (FL); fissura de lábio e palato (FL/P) e fissura de palato (FP). Dessa forma os dados levantados na investigação são mais restritos aos fatores envolvidos a cada tipo de fissura especificamente. Um outro ponto importante que poderia colaborar com o fortalecimento dos resultados, seria agrupar os sujeitos de acordo com os subfenótipos clínicos dentro do fenótipo principal para cada tipo de fissura, no caso das FP, assim como foi realizado neste trabalho, definindo o grupo amostral segundo os subfenótipos possíveis, a saber: fissura completa e fissura incompleta e dentro das fissuras incompletas em fissura de palato duro parcial, fissura de palato mole, fissura submucosa e/ou úvula bífida e um grupo denominado de outros em que foram incluídos os casos fissura de palato mole associada a fissura submucosa.

De acordo com dados de prevalência, as fissuras isoladas de palato são as que apresentam os menores percentuais com uma prevalência aproximada de 1 para cada 3000 nascidos na população caucasiana (MESKIN, GORLIN, ISAACSON, 1963). No trabalho de Martelli e colaboradores (2012), por exemplo, levando em consideração a distribuição do tipo da fenda na amostra estudada, os autores verificaram que a FL/P foi o tipo predominante (53,4%), seguido pela FL (26,2%) e por fim a FP (20,4%). E no estudo de Figueiredo e colaboradores (2015) essa ordem se manteve, mudando apenas a porcentagem de cada uma, sendo a maioria FL/P (55,0%), seguido pela FL (32,6%) e por fim a FP (12,4%). No entanto, levando-se

em consideração a menor manifestação da FP, que é a úvula bífida, sua prevalência poderia ser muito maior, como observado nos resultados do trabalho de Meskin, Gorlin, Isaacson (1963), onde os autores já se preocupavam em investigar a ocorrência de úvula bífida na população, acreditando, que por se tratar de uma microforma ou forma subclínica tão simples da FP, poderia passar despercebida, e ter uma incidência muito mais elevada. Esses pesquisadores concluíram, portanto, que, a FP, em sua manifestação mais simples, como apenas a úvula fendida, é mais comum na população em geral do que as prevalências comumente citadas na literatura.

Analisando a característica do grupo amostral no presente estudo, que apresentava diferentes subfenótipos clínicos de fissura envolvendo exclusivamente o palato, esta foi composta predominantemente pelo sexo feminino, que correspondeu a 64,24% da amostra total, o que corrobora os dados da literatura para as FP, que frequentemente reitera que há uma predileção por sexo quando são divididos os grupos de fissuras orofaciais em FL/P e FP, sendo o masculino mais acometido pelas FL/P e o feminino pela FP (TRINDADE, SILVA FILHO, 2007; CYMROT et al, 2010; BORGES et al., 2014; SHAPIRA et al, 2014). Uma das hipóteses para esse dimorfismo sexual é de que nas meninas a palatogênese poderia ser finalizada um pouco mais tardiamente, o que levaria a um período mais longo de exposição a fatores teratogênicos determinantes para a fissura de palato.

Quanto à idade da primeira consulta ao HRAC-USP e a condição em que esses pacientes se apresentaram para essa primeira visita, observa-se que a grande maioria se matriculou no HRAC-USP nos primeiros anos de idade e da mesma forma, na amostra total, poucos pacientes (8,49%) haviam realizado procedimento cirúrgico para a reconstrução do palato em outros centros. Ou seja, a maioria dos pacientes procura o HRAC-USP para a cirurgia primária de reabilitação do palato, por volta dos primeiros anos de vida, pois de acordo com o protocolo de tratamento adotado neste hospital, a idade indicada para a realização da palatoplastia é por volta de 1 ano de idade.

5.1 DETALHAMENTO DOS SUBFENÓTIPOS CLÍNICOS PARA A FISSURA DE PALATO ISOLADA NÃO SINDRÔMICA

Quanto à extensão da FP, determinada pelos subfenótipos descritos, esta foi dividida em 5 grupos, conforme descrito na metodologia e como observado na tabela 3 no capítulo de resultados. Um detalhe importante de ser mencionado, é que o grupo denominado de “outros” foi estabelecido uma vez que em 5 casos da amostra total (3,03%) não foi possível enquadrar em nenhum dos grupos já definidos, havendo a necessidade de agrupá-los então em uma quinta possibilidade de categoria de subfenótipo, sendo que todos os casos apresentavam fissura de palato mole associada à fissura submucosa. Vale ressaltar que na literatura nenhum estudo descreve anatomicamente esse tipo de subfenótipo ao avaliar as fissuras de palato isoladas.

Outro ponto relevante a ser analisado no presente estudo é comparar o número de casos com fissura de palato completa (11,52%) aos casos de fissuras incompletas (88,48%), no qual se observa nitidamente a predominância das fissuras de palato incompletas. Essa predominância das fendas incompletas corrobora o estudo publicado por Hanny e colaboradores (2015) nos quais os autores encontraram 74,90% dos casos com fissuras incompletas quando comparados aos 25,10% para as fissuras completas. No entanto, no trabalho de Cymrot e colaboradores (2010), realizado em um Hospital pediátrico do Nordeste brasileiro, também investigando uma amostra da população brasileira, coletaram informações de maneira retrospectiva semelhante ao realizado no presente estudo, mas os autores encontraram percentuais superiores para as fissuras completas (128 casos) quando comparados às incompletas (2 casos), sendo que a fissura submucosa estava descrita como um grupo separado, em que havia 5 casos.

Avaliando todos os subfenótipos categorizados neste estudo para as FP, o mais frequente foi a fissura de palato duro parcial (44,24%), seguido da fissura envolvendo palato mole (29,69%). É interessante notar que nesse grupo estudado o percentual e número de casos apresentando a forma mais extensa da FP, que é a fissura completa, e os que acometiam apenas a úvula com ou sem fissura submucosa, também chamados de microformas, foram os mesmos na amostra estudada (11,52%). Esses resultados encontrados divergiram dos relatados por Hanny e colaboradores (2015), que utilizaram um modelo de classificação

semelhante, no qual do total de 271 pacientes com FP, a maior prevalência foi para fissura submucosa e/ou úvula bífida em 75 casos (27,7%), seguido por 68 casos (25,1%) com acometimento completo do palato e por fim 65 casos (24,0%) e 63 (23,2%) que acometiam palato duro parcial e palato mole respectivamente. As diferenças observadas em relação à extensão da FP, bem como no número total de pacientes estudados pode ser explicados principalmente pelo fato de que em nosso estudo foram incluídos apenas pacientes com FP isolada não sindrômica, ao contrário do trabalho supracitado em que a amostra incluía casos sindrômicos também, e além disso por se tratar de populações distintas em que pode haver interferência étnica, geográfica e cultural na prevalência desses subfenótipos da fissura de palato.

O resultado publicado por Hanny e colaboradores de que os subfenótipos mais frequentes foram as microformas de fissura de palato, levanta a questão que vem sendo amplamente debatida na comunidade científica sobre a relevância clínica do diagnóstico das microformas de fissura, especialmente como meio preditivo para a fissura familiar. Nessa linha, levando em conta o fator hereditário, a presença dessa manifestação mais branda, que é a úvula bífida ou a fissura submucosa, poderia servir como indicativo de grupo de risco para a ocorrência das fendas orais, favorecendo abordagem preventiva para um grupo alvo específico.

5.2 RECORRÊNCIA FAMILIAL

O risco da recorrência para as fissuras orofaciais é definido como a ocorrência da fissura em indivíduos pertencentes a famílias em que alguém já possui a malformação (WEHBY et al., 2013). Resultados de trabalhos na literatura têm sugerido a presença da herança entre os possíveis fatores etiológicos. O resultado do presente trabalho quanto a este fator, foi que dos 144 casos em que havia a informação presente a respeito da história familiar, a recorrência para as fissuras orais foi de 28,47% (41 casos), sustentando uma provável contribuição de fatores genéticos hereditários na ocorrência da FP isolada. Em um trabalho realizado por Souza-Freitas e sua equipe (2004), com objetivo de investigar a recorrência em famílias de pacientes com FL/P também matriculados do HRAC-USP, encontraram uma porcentagem de recorrência de 32,3%. Apesar de se tratarem de tipos de

fissura distintos, os dois trabalhos apresentaram porcentagem de recorrência com valores bastante próximos. Além disso, segundo o trabalho de Murray et al. (1997), a taxa de recorrência normalmente apresenta uma tendência de ser menor para os casos de FP isolada não síndrômica, por volta de 14 casos em 1000, quando comparada com os casos de FL/P não síndrômicas, 23 casos em 1000. E esses dados são confirmados no estudo de Alvarez e colaboradores (2014), também realizado na população brasileira, em que os pesquisadores encontraram recorrência de 22% nas famílias de pacientes com fissuras incompletas de lábio associadas às de palato incompleta. Esses resultados reforçam a hipótese de que tipos de fissuras diferentes apresentam índices de recorrência distintos. Contudo, ressalta-se neste aspecto o estudo publicado por Leite e Koifman (2009), em que os autores verificaram que independente da fissura houve forte associação da recorrência familiar a todos os tipos de fissuras, sugerindo que esse tipo de detalhamento do histórico familiar seja de grande importância para a estimativa de predição de risco e aconselhamento genético.

Quanto aos familiares acometidos pela fenda, no presente estudo, quando a fissura havia acometido somente 1 familiar do paciente, os mais frequentes foram primos (as), seguido de irmãos (ãs). Quando mais de um familiar apresentava fissura, novamente observou-se alta frequência da fenda em primos (as), seguido de tios (as). Em um estudo com enfoque mais voltado a recorrência relacionada à mãe realizado por Figueiredo et al., (2015), das 430 mães de pacientes com FL/P analisadas, somente 4 (1%) delas também apresentavam a anomalia, enquanto que no presente estudo, dos 144 casos em que havia informação a respeito de recorrência familiar dos pacientes com FP, em 7 (4,86%) deles o familiar acometido era a mãe do paciente. Quanto à recorrência da fenda acometendo o pai do paciente, constatamos 4 casos (2,78%), mas não foi possível comparar esse percentual devido à ausência de outros estudos investigando a recorrência relacionada ao pai. No geral, a literatura não apresenta uma definição acerca dos parentes acometidos nos casos de recorrência, o que dificultou maiores comparações desse resultado encontrado.

5.3 HISTÓRICO GESTACIONAL

O levantamento e investigação do histórico gestacional busca levantar informações acerca de dados referentes à mãe e também ao ambiente em que ela estava inserida na época da concepção e gestação, buscando fatores externos que poderiam estar relacionados à ocorrência da fissura no embrião.

De acordo com os nossos resultados a média de idade materna no momento da concepção foi de 26,9 anos e parece não ter sido muito influente na determinação da FP, levando em consideração a conclusão do estudo de Shapira e colaboradores (2014), em que os pesquisadores avaliaram mães israelitas, e verificaram que nessa população a idade materna na concepção teve relação com a prevalência aumentada de crianças nascidas com fissura em dois grupos distintos, as mães muito jovens, idade entre 15 e 19 anos e as mais maduras, acima de 45 anos. Fonseca e Rezende (1971), estudando pais de pacientes com FL/P encontraram que a idade das mães na concepção variou entre 18 e 34 anos de idade e os autores finalizam o trabalho levantando a suspeita de que a idade dos pais na concepção não apresenta grande significado na ocorrência desse fenótipo.

Em relação à perda de gestações anteriores, dentre os 92 casos em que havia informações a respeito de abortos anteriores sofridos pela mãe do paciente, em 11 deles (11,96%), as mães relataram a ocorrência, mas diante da literatura escassa sobre este assunto para este tipo de fissura, não foi possível discutir este dado. No entanto, o trabalho de Felix-Schollaart e colaboradores (1992), levando em consideração os três grupos de fissuras (FL, FP e FL/P), destaca que, naquela amostra estudada, os abortos espontâneos anteriores foram significativos apenas para as mães do grupo de sujeitos com FL/P.

Consanguinidade foi relatada em 3 casos (3,2%) dos 91 em que havia a informação a respeito, percentual considerado baixo e inferior ao encontrado por Aquino e colaboradores (2011), com 246 pacientes com FL/P estudados, em que 15 (6,1%) relataram a presença da fenda e história de consanguinidade positiva entre os pais. Contudo, o estudo de Leite e Koifman (2009) encontrou associação desse aspecto do histórico familiar com a ocorrência de fissuras. No entanto, a consanguinidade em famílias que apresentam fissuras vem apontando grandes divergências percentuais especialmente em grupos étnicos diferentes, ou seja, algumas amostras apresentam grandes percentuais como é o caso dos trabalhos

iranianos e sauditas, em que os casamentos consanguíneos em famílias com histórico de fissura ficam em torno de 40%, demonstrando que esse tipo de união apresenta um forte componente cultural envolvido (ALAMOUDI et al, 2014).

Quanto ao acompanhamento pré-natal a grande maioria das mães havia sido acompanhada. Existe, atualmente no Brasil, uma forte campanha sobre a conscientização da importância do monitoramento pré-natal para a prevenção de problemas com a gestante e com o bebê. Nesse período gestacional um aspecto relevante a ser abordado são as intercorrências, geralmente associadas à necessidade de uso de medicação e que poderiam determinar fatores de risco para a ocorrência das fissuras. Nessa linha, Figueiredo et al. (2015), buscando avaliar fatores gestacionais de risco para FL/P, encontrou um aumento do risco associado a um histórico médico de hipertensão, antes da gravidez, e crises convulsivas durante a gestação; sendo que os medicamentos mais usados foram antitérmicos e antibióticos. Em nossos resultados também houve destaque para o número de mães que relataram uso de medicação e hipertensão durante a gestação, mas não havia relatos sobre crises convulsivas, sendo que o antibiótico também foi o medicamento mais relatado, seguido pelo anti-hipertensivo.

Por fim, um aspecto global de extrema relevância a ser mencionado relacionado à investigação tanto da recorrência familiar quanto do histórico gestacional diz respeito à dificuldade para a coleta dos dados retrospectivos, pois, por se tratar de um estudo a partir de análise de fonte secundária de dados, em grande parte dos prontuários não havia a informação a respeito ou estes dados estavam colocados de maneira incompleta. Com a realização deste trabalho, diante das dificuldades encontradas, acreditamos que para estudos de investigação da recorrência familiar e também de histórico gestacional, haja necessidade de entrevista pessoal ou questionário, ou seja, o próprio pesquisador abordar o paciente e sua família, coletando todas as informações pertinentes, assegurando a segurança e confiabilidade de cada um dos dados coletados e resultados obtidos. Nesse sentido, outros fatores também devem ser levados em consideração, como por exemplo quem irá responder a entrevista ou questionário, pois como visto no presente estudo, em muitos casos, o paciente não compareceu para a consulta acompanhado pela mãe e pelo pai juntos (em apenas 41 casos (24,85%) ambos os genitores estavam presentes), o que garantiria sucesso na coleta de informações principalmente acerca do histórico familiar e elaboração do heredograma.

6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÕES

O fenótipo FP isolada não síndrômica pode se apresentar com diferentes variações de extensão. Neste estudo, as FP incompletas foram as mais frequentes;

Em relação aos subfenótipos clínicos das FP, os mais prevalentes foram: fissura de palato duro parcial, seguido de fissura de palato mole. A menor prevalência foi para o grupo classificado como outros (fissura de palato mole associada a submucosa);

No espectro de possibilidades de subfenótipos em relação à extensão das fissuras de palato isoladas, as prevalências do mais grave, representado pela fissura completa e do menos grave, representado pelas microformas de fissura de palato foram idênticas;

O sexo feminino foi o mais acometido por todos os subfenótipos clínicos estabelecidos, com exceção do grupo outros que foi ligeiramente superior no sexo masculino;

A recorrência familiar nesta amostra investigada foi de 28,47%, sendo que na maioria dos casos somente 1 familiar havia sido acometido pela fissura anteriormente;

A idade parental na concepção apresentou grande variação neste grupo avaliado, não sendo possível definir sua importância na determinação das fissuras de palato isoladas não síndrômicas;

A consanguinidade foi considerada, neste grupo investigado, irrelevante para a ocorrência das fendas de palato;

Não foi possível confrontar a relevância de abortos prévios, devido à escassez de estudos investigando este dado em grupos com fissura de palato isolada não síndrômica.

Por fim, o uso de medicamentos variados foi a intercorrência mais frequente.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Alamoudi NM, SABBAGH HJ, Innes NP, El Derwi D, Hanno AZ, Al-Aama JY, et al. Prevalence and characteristics of non-syndromic orofacial clefts and the influence of consanguinity. *J Clin Pediatr Dent*. 2014;38(3):241-6.
 2. Aldharae KA, Bohrer AC, Ludwig KU, Esmail AHA, Al-Hebhi NN, Lippke B, et al. Nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in Arab populations: genetic analysis of 15 risk Loci in a novel case-control sample recruited in Yemen. *Birth Defects Research*. 2014;100(4):307-313.
 3. Alvarez CW, Guion-Almeida ML, Richieri-Costa A. Clinical and genetic study on 356 Brazilian patients with a distinct phenotype of cleft lip and palate without alveolar ridge involvement. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014; 42(8):1952-1957.
 4. Aquino SN, Paranaíba LMR, Martelli DRB, Swerts MSO, Barros LM, Bonan PRF, et al. Study of patients with cleft lip and palate with consanguineous parentes. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2011;77(1):19-23.
 5. Beaty TH, Ruczinski I, Murray JC, Marazita ML, Munger RG, Hetmanski JB, et al. Evidence for gene-environment interaction in a genome wide study of isolated, non-syndromic cleft palate. *Genet Epidemiol*. 2011;35(6):469-478.
 6. Blanton SH, Henry RR, Yuan Q, Mulliken JB, Stal S, Finnell RH, Hecht JT. Folate pathway and nonsyndromic cleft lip and palate. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91(1):50-60.
 7. Borges AR, Mariano L, Sá J, Medrado AP, Veiga PC, Reis SRA. Fissuras labiais e/ou palatinas não sindrômicas – determinantes ambientais e genéticos. *Rev Bahiana Odonto*. 2014;5(1):48-58.
 8. Carinci F, Pezzetti F, Scapoli L, Martinelli M, Carinci P, Tognon M. Genetics of nonsyndromic cleft lip and palate: A Review of international studies and data regarding the italian population. *Cleft Palate Craniofac J*. 2000;37(1):33-40.
 9. Cunha ECM, Fontana R, Fontana T, Silva WR, Moreira QVP, Garcias GL, et al. Antropometria e fatores de risco em recém-nascidos com fendas faciais. *Ver Bras Epidemiol*. 2004;7(4):417-422.
-

10. Cymrot M, Sales FCD, Teixeira FAA, Teixeira Junior FAA, Teixeira GSB, Cunha Filho JF, et al. Prevalência dos tipos de fissura em pacientes com fissuras labiopalatinas atendidos em um hospital pediátrico do nordeste brasileiro. *Rev. Bras. Cir. Plást.* 2010;5(4):648-651.
 11. Dixon, MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: synthesizing genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet.* 2011;12(3):167-178.
 12. Donoghue LJ, Sahhar MA, Savarirayan R, Raj S, Kilpatrick NM, Forrest LE. The impact of participation in genetic research for families with cleft lip with and without cleft palate: a qualitative study. *J Community Genet.* 2014;5(3):249-256.
 13. Felix-Schollaart B, Hoeksma JB, Van de Velde JP, Puyenbroek JI, Prah-Andersen B. Reproductive history of mothers of children with solitary, nonsyndromic cleft lip and/or palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 1992;29(5):470-4.
 14. Figueiredo JC, Ly S, Magee KS, Inhenacho U, Baurley JW, Sanchez-Lara PA, et al. Parental risk factors for oral clefts among central africans, southeast asians, and central americans. *Birth Defects Res. Part A-Clin. Mol. Teratol.* 2015;103(10):863-879.
 15. Fitzpatrick DR, Carr IM, McLaren L, Leek, JP, Wightman P, Williamson K, et al. Identification of SATB2 as the cleft palate gene on 2q32–q33, 2003. Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate. *Lancet.* 2009;374(9703):1773-1785.
 16. Fogh-Anderson P. Inheritance of harelip and cleft palate. Kobenhavn: Ejnar Munksgaard, 1943. Meskin LH, Gorlin RJ, Isaacson RJ. Abnormal morphology of the soft palate: I. The prevalence of cleft uvula. *Cleft Palate J.* 1963; 35:342-346.
 17. Fonseca EP, Rezende JRV. Incidência das malformações do lábio e do palato. *Rev. Fac. Odont. S. Paulo.* 1971;9(1):45-58.
 18. Garib DG, Silva Filho OG, Janson G, Pinto JHN. Etiologia das más oclusões: perspectiva clínica (parte III) – fissuras labiopalatinas. *Rev Clin Ortod Dental Press.* 2010;9(4):30-36.
 19. Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. Syndromes of the Head and Neck 3rd Edition. NY: Oxford Univ. Press, 1990.
-

20. Hanny KH, Vries LAC, Haverkamp SJ, Oomen KPQ, Penris WM, Eijkemans MJC, et al. Late detection of cleft palate. *Eur J Pediatr*. 2015;175(1):71-80.
21. Jackson A, Bromley R, Morrow J, Irwin B, Clayton-Smith J. In utero exposure to valproate increases the risk of isolated cleft palate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2015;0:F1-F5.
22. Leite IC, Koifman S. Oral clefts, consanguinity, parental tobacco and alcohol use: a case-control study in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz Oral Res*. 2009;23(1):31-7.
23. Leslie EJ, Marazita ML. Genetics of cleft lip and cleft palate. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2013;163C(4):246-258.
24. Martelli DRB, Machado RA, Swerts MSO, Rodrigues LAM, Aquino SN, Junior, HM. Non syndromic cleft lip and palate: relationship between sex and clinical extension. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2012;78(5):116-120.
25. Meskin LH, Gorlin RJ, Isaacson RJ. Abnormal morphology of the soft palate: I. The prevalence of cleft uvula. *Cleft Palate J*. 1963; 35:342-346.
26. Milan M, Astolfi G, Volpato S, Garani GP, Clementi M, Tenconi R, Boni S, Calzolari E. 766 case of oral cleft in Italy. 1994. Carinci F, Pezzetti F, Scapoli L, Martinelli M, Carinci P, Tognon M. Genetics of nonsyndromic cleft lip and palate: A Review of international studies studies and data regarding the italian population. *Cleft Palate Craniofac J*. 2000;37(1):33-40.
27. Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate. *Lancet*. 2009;374(9703):1773-1785.
28. Murray JC, Daack-Hirsch S, Buetow KH, Munger R, Espina L, Paglinawan N, et al. Clinical and epidemiologic studies of cleft lip and palate in the Philippines. *Cleft Palate Craniofac J*. 1997;34(1):7-10.
29. Neville W. et al. *Patologia Oral e Maxilofacial*. 3ª ed. Editora: Elsevier, 2009.
30. Popia JL, Aarestrup JR, Tribioli, RA. A importância do diagnóstico pré-natal e aconselhamento genético na prevenção de indivíduos com fissuras labiopalatais. *Rebes*. 2013;3(3):53-58.
-

31. Rintala A, Ranta R, Stegars T. On the pathogenesis of cleft palate in the Pierre Robin Syndrome. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1984;18(2):237-240.
 32. Shapira Y, Blum I, Haklai Z, Shpack N, Amitai Y. Prevalence of non-syndromic orofacial clefts among jews and arabs, by type, site, gender and geography: a multi-center study in Israel. *Isr Med Assoc J.* 2014;16(12):759-763.
 33. Souza Freitas JA, Neves LT, Almeida ALPF, Garib DG, Trindade-Suedam IK, Yaedú RYF, et al. Rehabilitative treatment of cleft lip and palate: experience of the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies/USP (HRAC/USP) – Part 1: Overall aspects. *J Appl Oral Sci.* 2012;20(1):9-15.
 34. Souza-Freitas JA, Dalben GS, Freitas PZ, Santamaria JR M. Tendência familiar das fissuras lábio-palatais. 2004;9(4):74-78.
 35. Trindade IEK, Silva Filho OG. Fissuras labiopalatinas: uma abordagem interdisciplinar. São Paulo: Santos Editora; 2007.
 36. Watkins SE, Meyer RE, Strauss RP, Aylsworth AS. Classification, epidemiology, and genetics of orofacial clefts. *Clin Plastic Surg.* 2014;41(2):149-163.
 37. Wehby GL, Félix TM, Goco N, Richieri-Costa A, Chakraborty H, Souza J, et al. High dosage folic acid supplementation, oral cleft recurrence and fetal growth. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2013;10(2):590-605.
 38. Wehby GL, Goco N, Moretti-Ferreira D, Felix T, Richieri-Costa A, Padovani C, et al. Oral cleft prevention program (OCP). *BMC Pediatr.* 2012;12(184):1-33.
-

APÊNDICE

APÊNDICE A – FICHA DE AVALIAÇÃO

Ficha de Avaliação

Data da avaliação do prontuário: ____/____/____

Identificação do paciente

Nome: _____

RG: _____ - _____

Data de nascimento: ____/____/____

Data da matrícula: ____/____/____

Sexo: ☐ feminino / ☐ masculino

Raça: _____ Estado: ____

Consulta de Caso Novo

Código de diagnóstico:
Fissura Pós forame () completa / () incompleta - () ½ palato mole () palato duro parcial () palato mole () submucosa
Tratamento cirúrgico prévio? () sim / () não
Outras anomalias? () sim / () não

Ficha Pediatria - Enfermagem

Acompanhante: () pai / () mãe / () outros:
Outros casos de FIP na família? () sim / () não

Histórico gestacional – ped./enf./gen./fisio.

Pré-natal: () sim / () não	G__P__A__
Parto: () cesárea / () normal	Quanto tempo?:
Intercorrências gestacionais: () sim / () não - Quais:	
Intercorrências com a criança ao nascer: () sim / () não - Quais:	

Descrição – outras informações pertinentes

Hipótese diagnóstica:	Confirmada?: () sim / () não
Peso ao nascer:	altura:
Nível sócio econômico:	Tipo sanguíneo:
Outras cirurgias:	

Genética

G__P__A__

Recorrência: () sim / () não - Consanguinidade: () sim / () não - Gemelar: () sim / () não		
Idade paciente:	Idade materna na concepção:	Idade paterna na concepção:

Heredograma

Dados Clínicos:

Cirurgia plástica

Dados cirurgia:

Análise fotográfica – Fissura de Palato

Datas fotos:

--

Tipo: ☐ completa / ☐ incompleta - Forma: ☐ V / ☐ U

ANEXO

ANEXO A – PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA HRAC-USP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FISSURAS LABIOPALATINAS NÃO SINDRÔMICAS: DETALHAMENTO GENÉTICO CLÍNICO E MOLECULAR.

Pesquisador: Lucimara Teixeira das Neves

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 40446314.5.0000.5441

Instituição Proponente: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.009.764

Data da Relatoria: 31/03/2015

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda do projeto aprovado em janeiro de 2015 solicitando a inclusão da pesquisadora Thais Francini Garbieri que desenvolverá pesquisa de dissertação de mestrado como subprojeto intitulado Fissuras isoladas de palato não síndrômicas: definições dos fenótipos clínicos e padrão de recorrência.

Objetivo da Pesquisa:

Detalhar a história pregressa, fenótipo principal e subfenótipos associados as fissuras de palato não síndrômicas

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A execução do referido projeto apresenta risco mínimo para os seus participantes uma vez que serão levantados dados secundários por meio de informações de prontuários, análises de radiografias e fotografias de arquivo para investigação molecular.

Quanto à exposição da imagem ou mesmo as informações pessoais, há um risco intrínseco de haver constrangimento ou trazer à memória situações vividas aos sujeitos. Contudo vale ressaltar que neste projeto as informações serão levantadas por meio de material arquivado(prontuários/ radiografias e Fotos).

Benefícios:

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

HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS DA USP

Continuação do Parecer: 1.009.764

O desenvolvimento deste projeto trará benefícios indiretos aos participantes uma vez que poderá elucidar marcadores clínicos e moleculares para as fissuras labiopalatinas não sindrômicas. Como benefício maior esse conhecimento gerado a partir desse estudo talvez possa direcionar políticas públicas para propostas de prevenção das fissuras orofaciais em grupos de risco para a ocorrência dessa malformação, determinando, conforme prevê a norma Operacional Nº001/2013, garantia de benefício resultante do projeto em termos de retorno social.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa com boa fundamentação teórica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os seguintes termos foram apresentados adequadamente:

Carta de encaminhamento dos pesquisadores aos CEP;

Formulário HRAC;

Folha de Rosto Plataforma Brasil;

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;

Termo de Assentimento;

Formulário de Permissão para uso de Registros para Fins Científicos;

Termo de Compromisso de Tornar Públicos os Resultados da Pesquisa e Destinação de Materiais ou Dados Coletados;

Análise Crítica dos Riscos e Benefícios;

Critérios para Suspende ou Encerrar as Pesquisas;

Termo de Compromisso do Pesquisador Responsável.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto apresenta-se muito bem detalhado e sem impedimentos éticos, portanto sugiro sua aprovação.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Avaliação da CONEP:

Não

Endereço: SILVIO MARCHIONE 3-20
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITÁRIA 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: 1.009.764

Considerações Finais a critério do CEP:

O pesquisador deve atentar que o projeto de pesquisa aprovado por este CEP refere-se ao protocolo submetido para avaliação. Portanto, conforme a Resolução CNS 466/12, o pesquisador é responsável por "desenvolver o projeto conforme delineado", se caso houver alterações nesse projeto, este CEP deverá ser comunicado em emenda via Plataforma Brasil, para nova avaliação.

Cabe ao pesquisador notificar via Plataforma Brasil o relatório final para avaliação, assim como os relatórios semestrais, os Termos de Consentimento Livre e Esclarecidos e/ou outros Termos obrigatórios, quando solicitados no parecer.

BAURU, 02 de Abril de 2015

Assinado por:
Sílvia Maria Graziadei
(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