

MARCELA BENETTI SCARPA

**Hipoplasia maxilar primária do paciente com fissura labiopalatina
transforame unilateral: correlação com dados clínicos**

**(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de
2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)**

**São Paulo
2023**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Scarpa, Marcela Benetti
Hipoplasia maxilar primária do paciente com
fissura labiopalatina transforame unilateral :
correlação com dados clínicos / Marcela Benetti
Scarpa. -- São Paulo, 2023.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Anestesiologia, Ciências Cirúrgicas
e Medicina Perioperatória. Área de Concentração:
Cirurgia Translacional.
Orientador: Nivaldo Alonso.

Descritores: 1.Fenda labial 2.Fissura palatina
3.Desenvolvimento maxilofacial 4.Assimetria facial
5.Ossos faciais 6.Transplante ósseo

USP/FM/DBD-316/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

MARCELA BENETTI SCARPA

**Hipoplasia maxilar primária do paciente com fissura labiopalatina
transforame unilateral: correlação com dados clínicos**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutora em Ciências

Programa de Anestesiologia, Ciências Cirúrgicas e
Medicina Perioperatória

Área de concentração: Cirurgia Translacional

Orientador: Prof. Dr. Nivaldo Alonso

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão
original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2023

Scarpa MB. Hipoplasia maxilar primária do paciente com fissura labiopalatina transforame unilateral: correlação com dados clínicos [doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Aprovada em: _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Em memória da minha avó Ilva, que dedicou grande parte da sua vida à minha educação.

Aos meus pais Maria Pia e Mário e ao meu marido Rodrigo, que sempre me apoiaram em minhas decisões.

E, finalmente, aos meus professores, pelos valiosos ensinamentos e por me guiarem pela minha vida profissional.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao **Prof. Dr. Nivaldo Alonso**, pela oportunidade de adentrar no Hospital das Clínicas, na especialidade da Cirurgia Craniomaxilofacial, por todos os ensinamentos e pela confiança depositada em mim para o ingresso na pós-graduação.

Aos residentes e fellows que passaram pelo Hospital das Clínicas durante esses 9 anos de percurso, por todo o acolhimento e ajuda, e pelas amizades duradouras que fiz.

À minha família, meu marido Rodrigo e meus pais, Maria Pia e Mário, por me apoiarem em todas as minhas decisões, permanecerem ao meu lado durante todas as jornadas e compreenderem minha ausência quando necessária. À minha *nonna* Ilva que, enquanto em vida, esteve sempre ao meu lado e foi fundamental para minha formação.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Paulo Roberto Câmara, pelo apoio, pela dedicação aos pacientes envolvidos nesse estudo e por ceder prontamente sua clínica privada para execução do projeto e confecção dos modelos de gesso aqui utilizados.

Ao Prof. Dr. Fernando Elias Melhem, pela sua contribuição a este trabalho e por abrir as portas de sua clínica privada e permitir o uso de sua tecnologia particular para a digitalização de todos os modelos de gesso. Obrigada pela gentil mobilização da sua equipe para que tornasse esse trabalho viável.

Ao Dr. Bruno Reis, que executou a digitalização dos modelos de gesso, por todo o tempo dispensado, pela disponibilidade para essa realização e pela sua atenção durante todo esse período.

À Prof. Dra. Eloisa Maria Mello Santiago Gebrim, diretora e responsável pela pesquisa do setor de Tomografia de Cabeça e Pescoço do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Agradeço pelo comprometimento com a ciência e fácil acessibilidade, que prontamente permitiu o uso dos exames para composição do grupo controle. Além disso, disponibilizou um membro da equipe para participação no projeto e realizar a escolha das tomografias.

Ao Dr. Hugo Luis de Vasconcelos Chambi Tames, médico radiologista do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que despendeu seu tempo para a separação das imagens utilizadas para o grupo controle.

Ao Prof. Dr. Rodrigo Dornelles, pela amizade e pela ajuda na metodologia aplicada, nos conhecimentos compartilhados de sua experiência com tecnologia tridimensional e pelo intermédio com a equipe de radiologia do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo.

Ao Prof. Dr. Rainer Guilherme Haetinger, responsável pelo setor de Tomografia Computadorizada e Radiologia de Cabeça e Pescoço do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, por disponibilizar os exames do seu departamento e pelo suporte com as informações solicitadas.

Ao educador físico Thiago José Dionisio, doutorando do Centro de Anomalias Craniofaciais de Bauru, que forneceu todo o suporte necessário e auxílio com o programa utilizado na análise das imagens (Mimics®).

À Dra. Isadora Moscardini Fabiani, residente do último ano de Cirurgia Plástica da Faculdade de Medicina do ABC, pelo suporte com artigo enviado à revista e ajuda com as formatações necessárias.

Ao Jair Júnior, secretário da Divisão de Cirurgia Craniomaxilofacial, da Disciplina de Cirurgia Plástica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela disponibilidade, suporte constante e pela amizade desses últimos 9 anos de permanência no setor.

À Nivea Ferreira da Silva, secretária do Comitê de Ética em Pesquisa da Real e Benemerita Associação Portuguesa de Beneficência, pela ajuda e esforço para que a coparticipação entre os serviços fosse viável.

E por último, mas essenciais, aos queridos pacientes, pela confiança na equipe, por autorizarem e permitirem que o estudo fosse realizado. Sua contribuição é inestimável.

"A persistência é o caminho do êxito."

Charles Chaplin

("Vidas e Pensamentos", Editora Martin Claret. 1997. p. 118)

RESUMO

Scarpa MB. Hipoplasia maxilar primária do paciente com fissura labiopalatina transforame unilateral: correlação com dados clínicos [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: fissura labiopalatina (FLP) é o defeito facial congênito mais comum. O impacto negativo da cirurgia corretiva no desenvolvimento facial desses pacientes é comprovado. Porém, é de questionamento atual se a assimetria facial presente, associada à hipoplasia maxilar do lado acometido, não seria um fator independente para um pior resultado cirúrgico a longo prazo. Entretanto, a correta identificação da deficiência maxilar é ainda difícil, pela sua complexa anatomia. Estudos em imagens 2D, apesar de essenciais, não permitem uma representação integral de sua deformidade. Apesar do avanço crescente de softwares que possibilitam a reconstrução 3D, estudos publicados atualmente não apresentam padronização e possuem resultados conflitantes. A análise acurada dessas imagens poderia trazer uma maior compreensão da interferência de fatores intrínsecos no crescimento facial do paciente fissurado. **Objetivos:** estudo da diferença volumétrica primária da hemimaxila fissurada e não fissurada do paciente com FLP transforame unilateral nos tempos pré e pós-enxerto ósseo alveolar (EOA) secundário. **Método:** Correlacionar com a diferença volumétrica dos seios maxilares, índice oclusal e amplitude da fenda no pré-operatório do grupo estudado e com o índice volumétrico das hemimaxilas e seios maxilares de uma população sem alterações. Trabalho retrospectivo, composto por 15 pacientes com FLP transforame unilateral, que foram submetidos à queiloplastia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) no período de 2008 a 2012 (operados por uma mesma técnica, integralmente no serviço e sem outras desordens congênicas ou craniofaciais), em idade de EOA secundário. O grupo controle consistiu de 24 tomografias de crianças com a mesma faixa etária e sem alterações craniofaciais. Foram realizadas análises tomográficas dos grupos. Os exames foram reconstruídos tridimensionalmente e foi avaliada a volumetria das hemimaxilas e dos seios maxilares. Pelos mesmos exames, foram constatados a presença ou ausência de incisivos laterais. Modelos de gesso foram escaneados tridimensionalmente e classificados de acordo com o escore de Goslon-Yardstick. Por fim, os valores obtidos por meio do estudo tridimensional, amplitude da fenda, índice oclusal e agenesias dentárias foram correlacionados entre si. Os índices volumétricos hemimaxilares foram também correlacionados com um grupo controle. **Resultados:** a razão volumétrica da maxila do grupo estudado, tanto no tempo pré-EOA, quanto no pós-EOA, foi menor do que no grupo controle ($p < 0,01$). A razão volumétrica da maxila no tempo pré-EOA foi progressivamente menor quanto pior o escore de Goslon-Yardstick ($p = 0,03$). Já, em relação à agenesia dentária, 83,33% dos pacientes com dentes ausentes apresentaram fenda ampla no pré-operatório ($p = 0,056$). Não houve significância

estatística nas demais correlações estudadas. **Conclusão:** A hemimaxila fissurada é hipoplásica em todos os pacientes avaliados, tanto no tempo pré quanto pós EOA. O índice volumétrico do paciente estudado é menor do que o grupo controle. A razão volumétrica maxilar é menor quanto pior o escore oclusal. Há um aumento do índice volumétrico maxilar no tempo pós EOA quando comparado ao pré EOA.

Palavras-chave: Fenda labial. Fissura palatina. Desenvolvimento maxilofacial. Assimetria facial. Ossos faciais. Transplante ósseo.

ABSTRACT

Scarpa MB. Primary maxillary hypoplasia in complete unilateral cleft lip and palate patients: Correlation with clinical data [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introduction: cleft lip and palate (CLP) is the most common congenital facial anomaly. There is evidence of the adverse effects of corrective surgery on CLP patients' facial growth. However, it is currently a matter of debate whether facial asymmetry associated with maxillary hypoplasia on the affected side could be an independent factor for a worsened surgical outcome in the long run. Besides, it is still hard to accurately identify maxillary malformation due to its complex anatomy. Although they are fundamental, 2D-image studies do not allow a thorough representation of this malformation, whereas the rising development of 3D imaging software has not resulted in standardized, non-conflicting results yet. An accurate review of these images can bring a better understanding of how intrinsic factors interfere with complete unilateral CLP patients' face growth. **Objectives:** examine the primary volumetric difference between cleft and non-cleft hemimaxillae in complete unilateral CLP patients both before and after secondary alveolar bone grafting (ABG). **Method:** Correlate the results with maxillary sinus volumetric difference, occlusal index, and cleft width during the research group's preoperative period, and with hemimaxillae and maxillary sinus volumetric index of a group with no malformation. This retrospective study assessed 15 complete unilateral CLP patients who underwent cheiloplasty at the University of São Paulo Medical School Hospital in 2008-2012 (they underwent the same surgical procedure fully performed at the selected hospital and had no further congenital or craniofacial disorders). All patients were in the prescribed age group for secondary ABG. The control group comprised 24 tomographies of children in the same age group and no craniofacial disorders. Tomographic assessment was performed for the groups. The exams were transcribed into 3D models to evaluate hemimaxillae and maxillary sinuses volumetrics. The same exams were used to check for present or missing lateral incisors. Cast models were submitted to 3D scanning and classified according to the Goslon-Yardstick score. Results from the 3D study, cleft width, occlusal index, and dental agenesis were then correlated with one another. Hemimaxillae volumetric indexes were also correlated with those of a control group. **Results:** the maxillary volumetric rate of the study group both before and after ABG was lower than the rate observed in the control group ($p < 0.01$). Maxillary volumetric rate prior to ABG was progressively lower as the Goslon-Yardstick grew worse ($p = 0.03$). As regards dental agenesis, 83.33% of the patients with missing teeth showed a wide cleft in the preoperative period ($p = 0.056$). There was no statistically significant outcome in the other investigated correlations. **Conclusion:** Cleft hemimaxilla is hypoplastic in all evaluated patients, both in the pre-EOA and post-EOA time. The volumetric index of the studied patient is lower than the control group. The maxillary

volumetric ratio is lower as the occlusal score worsens. There is an increase in the maxillary volumetric index in the post-EOA time compared to the pre-EOA time.

Keywords: Cleft lip. Cleft Palate. Maxillofacial development. Facial asymmetry. Facial bones. Bone Transplantation.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Protocolo de tratamento cirúrgico aplicado na Divisão de Cirurgia Craniomaxilofacial da Disciplina de Cirurgia Plástica e Queimados do HCFMUSP	35
Quadro 2 - Classificação da severidade da fissura labiopalatina transforame unilateral.....	38
Quadro 3 - Resumo da metodologia aplicada.....	44

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Marcação e resultado final da queiloplastia proposta pela técnica de Millard e modificada pela técnica descrita por Skoog.....	36
Figura 2 -	Dissecção dos retalhos mucoperiosteais bipediculados no palato duro, associada a incisões relaxadoras bilaterais	37
Figura 3 -	Plano de segmentação superior: plano coincidente com os rebordos orbitários inferiores e o Póreo bilateralmente (Plano de Frankfurt).....	40
Figura 4 -	Plano de segmentação lateral: corte longitudinal coincidente com a região medial do rebordo orbitário lateral	40
Figura 5 -	Aspecto final após separação manual da maxila.....	41
Figura 6 -	Escore de Goslon-Yardstick classifica modelos de gesso em 5 grupos, de acordo com a relação oclusal de pacientes com FLP transforame unilateral aos 10 anos de idade	43
Figura 7 -	Evolução de paciente com FLP transforame unilateral com fenda classificada como pequena e razão volumétrica maxilar média de 0,895	68
Figura 8 -	Foto da evolução tardia do tratamento de paciente com FLP transforame unilateral pequena, após EOA secundário e ortodontia incompleta (abandono pelo paciente).....	69
Figura 9 -	Evolução de paciente com FLP transforame unilateral com fenda classificada como ampla e razão volumétrica maxilar média de 0,753	70
Figura 10 -	Foto da evolução tardia do tratamento de paciente com FLP transforame unilateral ampla, após EOA secundário e ortodontia	71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Frequência da variável escore de Goslon-Yadstick na amostra.....	48
Tabela 2 -	Frequência da variável tamanho da fenda na amostra.....	49
Tabela 3 -	Estatísticas descritivas das variáveis razão volumétrica maxila fissurada/normal e seio maxilar fissurado/normal no grupo casos, nos tempos pré e pós-EOA.....	49
Tabela 4 -	Estatísticas descritivas das variáveis razão volumétrica maxila direita/esquerda e seio maxilar direito/esquerdo no grupo controle	49
Tabela 5 -	Concordância intra-avaliador na variável escore de Goslon-Yardstick	50
Tabela 6 -	Concordância intra-avaliador na variável amplitude da fenda	50
Tabela 7 -	Concordância interavaliadores nas variáveis categóricas	50
Tabela 8 -	Frequência das variáveis agenesia dentária e escore de Goslon-Yardstick na amostra ($p = 1$). p valor obtido pelo teste de Fisher.....	57
Tabela 9 -	Frequência das variáveis escore de Goslon-Yardstick e tamanho da fenda na amostra ($p = 0,56$). p valor obtido pelo teste de Fisher	57
Tabela 10 -	Frequência das variáveis agenesia dentária e tamanho da fenda na amostra ($p = 0,056$). p valor obtido pelo teste de Fisher	58

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Gráfico de perfil da variável idade.....	48
Gráfico 2 -	Gráfico de dispersão entre as variáveis do grupo casos no tempo pré-EOA, referente à razão volumétrica maxila fissurada/normal medição 1 e 2 (icc = 0,86; p < 0,001).....	51
Gráfico 3 -	Gráfico de dispersão entre as variáveis do grupo casos no tempo pré-EOA, referente à razão volumétrica seio maxilar fissurado/normal medição 1 e 2 (icc = 0,96; p < 0,001).....	51
Gráfico 4 -	Gráfico de dispersão entre as variáveis do grupo casos no tempo pós-EOA, referente à razão volumétrica maxila fissurada/normal medição 1 e 2 (icc = 0,69; p < 0,001).....	52
Gráfico 5 -	Gráfico de dispersão entre as variáveis do grupo casos no tempo pós-EOA, referente à razão volumétrica seio maxilar fissurado/normal medição 1 e 2 (icc = 0,96; p < 0,001).....	52
Gráfico 6 -	Gráfico de dispersão entre as variáveis do grupo controle, referente à razão volumétrica maxila direita/esquerda, medição 1 e 2 (icc = 0,74; p < 0,001).....	53
Gráfico 7 -	Gráfico de dispersão entre as variáveis do grupo controle, referente à razão volumétrica seio maxilar direito/esquerdo, medição 1 e 2 (icc = 1; p < 0,001).....	53
Gráfico 8 -	Box-plot da variável Idade na TC pré-EOA (caso)/idade única (controle) pela variável grupo.....	54
Gráfico 9 -	Box-plot da variável idade na TC pós-EOA (caso)/idade única (controle) pela variável grupo.....	54
Gráfico 10 -	Box-plot da variável razão volumétrica da maxila fissurada/normal (pré-EOA) pela variável razão volumétrica da maxila direita/esquerda do grupo controle	55
Gráfico 11 -	Box-plot da variável razão volumétrica da maxila fissurada/normal (pós-EOA) pela variável razão volumétrica da maxila direita/esquerda do grupo controle	56
Gráfico 12 -	Box-plot da variável razão volumétrica do seio maxilar fissurado/normal (pré-EOA) pela variável controle na amostra	56
Gráfico 13 -	Box-plot da variável razão volumétrica do seio maxilar fissurado/normal (pós-EOA) pela variável controle na amostra.....	57
Gráfico 14 -	Box-plot da variável razão volumétrica da maxila fissurada/normal (pré-EOA) pela variável dentes ausentes	58

Gráfico 15 - Box-plot da variável razão volumétrica da maxila fissurada/normal (pós-EOA) pela variável dentes ausentes.....	59
Gráfico 16 - Box-plot da variável razão volumétrica do seio maxilar fissurado/normal (pré-EOA) pela variável dentes ausentes	59
Gráfico 17 - Box-plot da variável razão volumétrica do seio maxilar fissurado/normal (pós EOA) pela variável dentes ausentes	60
Gráfico 18 - Box-plot da variável razão volumétrica da maxila fissurada/normal (pré-EOA) pela variável escore de Goslon-Yasdstick.....	60
Gráfico 19 - Box-plot da variável razão volumétrica da maxila fissurada/normal (pós EOA) pela variável escore de Goslon-Yardstick.....	61
Gráfico 20 - Box-plot da variável razão volumétrica do seio maxilar fissurado/normal (pré-EOA) pela variável escore de Goslon-Yasdstick.....	61
Gráfico 21 - Box-plot da variável razão volumétrica do seio maxilar fissurado/normal (pós-EOA) pela variável escore de Goslon-Yasdstick.....	62
Gráfico 22 - Box-plot da variável razão volumétrica da maxila fissurada/normal (pré-EOA) pela variável amplitude da fenda.....	62
Gráfico 23 - Box-plot da variável razão volumétrica da maxila fissurada/normal (pós-EOA) pela variável amplitude da fenda	63
Gráfico 24 - Box-plot da variável razão volumétrica do seio maxilar fissurado/normal (pré-EOA) pela variável amplitude da fenda	63
Gráfico 25 - Box-plot da variável razão volumétrica do seio maxilar fissurado/normal (pós-EOA) pela variável amplitude da fenda.....	64
Gráfico 26 - Gráfico de dispersão entre as variáveis razão volumétrica da maxila fissurada/normal (pré-EOA) e razão volumétrica da maxila fissurada/normal (pós-EOA). Coeficiente de correlação de Pearson $R = 0,69$, $p = 0,0044$	64
Gráfico 27 - Gráfico de dispersão entre as variáveis razão volumétrica do seio maxilar fissurado/normal (pré-EOA) e razão volumétrica do seio maxilar fissurado/normal (pós-EOA). Coeficiente de correlação de Pearson $R = 0,92$; $p = 1,7e-06$	65
Gráfico 28 - Gráfico de dispersão entre as variáveis razão volumétrica da maxila fissurada/normal (pré-EOA) e razão volumétrica do seio maxilar fissurado/normal (pré-EOA). Coeficiente de correlação de Pearson $R = -0,11$; $p = 0,69$	65

Gráfico 29 - Gráfico de dispersão entre as variáveis razão volumétrica da maxila fissurada/normal (pós-EOA) e razão volumétrica do seio maxilar fissurado/normal (pós-EOA). Coeficiente de correlação de Pearson $R = 0,14$; $p = 0,63$	66
Gráfico 30 - Gráfico de perfil da variável razão volumétrica da maxila fissurada/normal.....	66
Gráfico 31 - Gráfico de perfil da variável razão volumétrica do seio maxilar fissurado/normal.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS

CCI	-	Coeficiente de correlação intraclasse
EOA	-	Enxerto ósseo alveolar
FLP	-	Fissura labiopalatina
GWAS	-	<i>Genome Wide Association Studies</i>
HCFMUSP	-	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IRF6	-	Fator regulador de interfeirón 6
OR	-	<i>Odds ratio</i>
Po	-	Póreo
VD	-	Volume da hemimaxila direita
VD/VE	-	Razão volumétrica maxilar do lado direito pelo lado esquerdo
VE	-	Volume da hemimaxila esquerda
VF	-	Volume da hemimaxila fissurada + incisivos ipsilaterais
VF/VN	-	Razão volumétrica maxilar do lado fissurado pelo lado normal
VN	-	Volume da hemimaxila normal (lado não fissurado)
VSMD	-	Volume do seio maxilar direito
VSMD/VSME	-	Razão volumétrica do seio maxilar do lado direito pelo lado esquerdo
VSME	-	Volume do seio maxilar esquerdo
VSMF	-	Volume do seio maxilar fissurado
VSMF/VSMN	-	Razão volumétrica do lado fissurado pelo lado normal
VSMN	-	Volume do seio maxilar normal (lado não fissurado)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
2	OBJETIVOS	31
2.1	OBJETIVO PRIMÁRIO	32
2.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	32
3	MÉTODOS	33
3.1	GRUPOS	34
3.2	TÉCNICA CIRÚRGICA E PROTOCOLO DE TRATAMENTO ORTODÔNTICO	36
3.3	AMPLITUDE DA FENDA LABIOPALATINA	38
3.4	AVALIAÇÃO TOMOGRÁFICA	39
3.5	ANÁLISE DOS MODELOS DE GESSO	42
3.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	44
4	RESULTADOS	47
4.1	ANÁLISE DESCRITIVA MARGINAL	48
4.2	CONCORDÂNCIA INTRA E INTERAVALIADORES	50
4.3	ANÁLISE DO GRUPO ESTUDADO EM RELAÇÃO AO GRUPO CONTROLE	54
4.4	ANÁLISE DE INTERESSE ENTRE VARIÁVEIS CATEGÓRICAS	57
4.5	ANÁLISE DE INTERESSE ENTRE VARIÁVEIS NUMÉRICAS E CATEGÓRICAS	58
4.6	IMPACTO DA CIRURGIA	66
4.7	SEGUIMENTO PÓS-OPERATÓRIO	67
5	DISCUSSÃO	72
6	CONCLUSÕES	82
	REFERÊNCIAS	84
	ANEXOS	97
	APÊNDICE	129

1 INTRODUÇÃO

A fissura labiopalatina (FLP) é o defeito facial congênito mais comum, com prevalência estimada em 1.43 por 1000 nascidos vivos. Sua incidência é variável de acordo com ascendência, *status* socioeconômico e região demográfica. É consequência da falha de fusão dos processos medial e lateral da maxila, que normalmente ocorre entre a 6^a e 12^a semana de vida intrauterina¹. Essa fusão de estruturas requer uma sequência ordenada de eventos. Contudo, embora pesquisas tenham estabelecido o envolvimento de moléculas específicas e a existência da interação entre células epiteliais, mesenquimais e matriz extracelular, a compreensão da biologia de todo processo permanece incompleta².

Atualmente a patologia representa um grande fardo à saúde pública ao redor do mundo³⁻⁷.

Apesar dos problemas globais com registro de malformações congênitas⁸, as prevalências mundiais das fissuras orofaciais, por subtipos, são de 0.33 por 1000 nascidos vivos nas fissuras palatinas isoladas, 0.3 por 1000 em fissuras labiais e 0.45 por 1000 em fissuras labiopalatinas⁹. No Brasil a incidência total descrita é de 1.538 por 1000 nascidos vivos. Porém, possíveis vieses incluem amostragens reduzidas e riscos de irregularidades de notificações (geralmente ocorrendo quando os pacientes não são registrados imediatamente ao nascimento)^{10,11}. Essas irregularidades ocorrem principalmente pela dependência da notificação de serviços públicos, onde os dados não são confiáveis.

Associada à falha epidemiológica, ocorre o diagnóstico defasado em países em desenvolvimento. No Brasil, apenas 14% dos bebês fissurados são diagnosticados durante o período pré-natal¹².

Com relação aos fatores de risco, evidências continuam a apoiar os múltiplos aspectos associados ao desenvolvimento da fissura¹³. Fatores etiológicos estão relacionados a interações genéticas e ambientais¹⁰. A genética é considerada a principal condição causal, presente em 25% a 30% dos casos¹⁴.

Heterogeneidade genética é sugerida pela diferença em taxas de prevalência para FLP não sindrômicas entre a população. Contudo, as diferenças em métodos de notificação citados acima, fatores ambientais ou a falta de informações confiáveis tornam difíceis a obtenção de dados sólidos dessa prevalência¹⁵.

Desde 1989, uma variedade de abordagens genéticas foi usada para identificar padrões envolvidos na FLP. Apesar de uma grande proporção de genes causais conhecidos estar diretamente envolvida na FLP sindrômica, a grande maioria de

casos ocorre como um defeito isolado, sem nenhuma outra anormalidade cognitiva ou estrutural aparente¹⁶. A causa genética da fissura orofacial não síndrômica é ainda, em sua maioria, desconhecida¹⁷.

Até 2009 apenas um gene (fator regulador de interferon 6 - IRF6) tinha sido estabelecido com um grau de consistência suficiente para ser considerado verdadeiramente associado à FLP. A identificação do IRF6 como o primeiro gene causal da FLP não síndrômica levou à descoberta do primeiro padrão de desenvolvimento contribuinte à patogênese da fissura¹⁸. Estudos de ampla associação genômica (*Genome Wide Association Studies* - GWAS) evidenciaram achados significantes relacionados a 175 traços e doenças humanas¹⁹. O estudo Bonn-I²⁰ identificou o principal responsável para FLP não síndrômica no *locus* cromossômico 8q24. Tanto o 8q24 quanto o gene IRF6 (no *locus* 1q32) demonstraram associação estatisticamente independente com vários fenótipos de fissuras faciais¹⁵.

Até o momento, a literatura genética identificou mais de 25 *loci* de risco, em uma proporção de aproximadamente 30% para desenvolvimento de FLP¹⁵. Associado a esse fator, múltiplos genes podem coregular ou expressar-se em tecidos similares e compartimentos distintos do complexo craniofacial²¹.

Porém, o estudo genético não é suficiente para elucidar todas as causas das fissuras faciais. A sua etiologia também inclui fatores ambientais significantes, fatores epigenéticos, origem familiar, além de causas randômicas. Dentre os fatores ambientais mais prevalentes, estão presentes a deficiência de ácido fólico [*odds ratio* (OR) 4,36]²², tabagismo (OR 1,48)²³⁻²⁶, consumo de álcool (OR 1,28), obesidade (OR 1,26), eventos estressantes (OR 1,41), baixos níveis de zinco (OR 1,82), febre durante a gestação (OR 1,30), uso de topiramato²⁷⁻³⁰ e exposição potencial à amoxicilina³¹. A suplementação de ácido fólico foi percebida como fator protetor^{26,32} e recomendada durante o pré-natal. Embora estudos prévios sugerirem uma correlação de aparecimento de FLP com uso de corticosteroides, estudos mais recentes não comprovaram essa hipótese^{33,34}.

Malformações congênitas maiores são encontradas em aproximadamente um quarto dos pacientes com fissura labiopalatinas e metade dos casos com fissura palatina isolada^{7,35}. A alta prevalência de malformações justifica a necessidade de qualificação de equipe de saúde neonatal e cuidados primários para lidar com as peculiaridades que esses bebês requerem. Os profissionais devem estar preparados para fornecer informações e estarem cientes das implicações desses defeitos congênitos³⁶. Contudo,

o nível de conhecimento dos profissionais de saúde sobre o quadro é relativamente baixo e, como consequência, os pais deixam a maternidade com dúvidas. Essa falta de acompanhamento pós-natal foi comprovada por diversos estudos nacionais^{36,37}.

Além disso, a maioria dos trabalhos sobre fissurados envolvendo países diferentes apenas menciona pacientes “sindrômicos” e “não sindrômicos”, demonstrando a dificuldade em realizar uma investigação completa e/ou avaliação genética direcionada^{38,39}.

Adicionalmente, anormalidades menores e maiores devem ser escaneadas sistemática e cuidadosamente. Isso pode requerer testes de imagem e laboratoriais que não são acessíveis de maneira uniforme⁴⁰. Avaliação de pais e outros familiares, bem como avaliação dos pacientes em idades diferentes, apesar de útil, torna o processo de diagnóstico muito longo^{41,42}. Algumas vezes, mesmo após essa análise, não é fácil identificar se a avaliação clínica se enquadra melhor como fissura isolada, sindrômica ou defeitos congênitos múltiplos. A falta de homogeneidade na terminologia é um problema adicional^{42,43}. Todos esses adendos afetam a confiabilidade e consistência dos informes clínicos atuais⁴⁰.

Apesar da sua ampla variação, dados nacionais mostram a predominância de fissura labiopalatina transforame, uni ou bilateral, correspondendo a 37,1% dos casos. A segunda maior prevalência corresponde à fissura de palato isolada (31,7% dos casos) e, menos frequente, a fenda labial isolada (28,4% dos casos). Esses dados estão de acordo com a literatura internacional. Freitas *et al.*⁴⁴ relataram em seu estudo uma relação discreta entre o sexo feminino e a fenda palatina (53%). Já o gênero masculino foi mais afetado pelos outros tipos de fissura, sendo 60% das labiais, 59% das FLP transforame unilaterais e 64% das FLP transforame bilaterais. Nas unilaterais, o lado esquerdo é duas vezes mais acometido do que o lado direito.

A Organização Mundial de Saúde tem conhecimento que os fissurados requerem investimentos em políticas públicas de saúde, dada a sua alta prevalência, comorbidades e seguimento prolongado⁴. A cirurgia plástica e o reparo cirúrgico de um paciente são comprovadamente intervenções custo-efetivas que podem melhorar significativamente o aspecto funcional, além de ser essenciais para a manutenção da qualidade de vida e bem-estar dessas crianças^{5,6,45-48}. Esse reparo também mostrou ter um grande impacto na saúde pública e economia de países em desenvolvimento⁴⁹. Conseqüentemente, é considerado como procedimento essencial e que deveria ser realizado rotineiramente ao redor do mundo⁶.

Entretanto, muitos pacientes não recebem o suporte que necessitam: 5 bilhões de pessoas no mundo não tem acesso ao tratamento seguro^{50,51} e esse fardo é mais percebido em países em desenvolvimento. Mesmo quando os cuidados cirúrgicos estão disponíveis, despesas adicionais proibitivas limitam seu acesso: 33 milhões de pessoas sofrem com despesas catastróficas devido os cuidados cirúrgicos e anestésicos, e mais 48 milhões vivenciam despesas pelos custos não médicos de acesso, como os relacionados ao deslocamento ao centro de cuidados⁵².

O tratamento, mesmo nos grandes centros de referência, não é padronizado, além de controverso pela falta de definição de protocolos adequados e de avaliação de seus resultados a longo prazo, quando devem ser estudados os aspectos do crescimento maxilar, estética de partes moles e fala. Com uma variável considerável de subtipos, poucos centros estão aptos a acumular amostras adequadas para elaboração de hipóteses padronizadas. Isso, inevitavelmente, resulta em uma literatura deficiente por baixa amostragem ou grupos dúbios em relação à classificação e manejo pré-cirúrgico⁵³.

O tempo entre a cirurgia (primária, principalmente) e as medidas de resultados criam dificuldades adicionais para pesquisas clínicas⁵⁴. Estudos são dificultados, pois sistemas de análise altamente variados são empregados, como cefalogramas e modelo de gesso, o que geralmente impede uma avaliação detalhada e estatisticamente confiável para comparação entre as publicações⁵⁵. Além disso, pode ser difícil determinar quais dos grupos a serem analisados têm características verdadeiramente equivalentes antes da cirurgia⁵⁴.

Adicionalmente, modificações podem ocorrer em um único centro, tanto por mudanças na equipe quanto por alterações graduais na habilidade e técnica de um cirurgião⁵⁴.

Assim, apesar da concordância da necessidade de tratamento centralizado dessas crianças, ainda não há uma padronização de protocolo bem estabelecida^{54,56} ou consenso no seu manejo primário⁵⁷.

Em 1992 o ponto de referência do estudo Eurocleft^{54,58,59} estabeleceu valores de colaboração intercentros para avaliação de resultado de tratamento utilizando dados retrospectivos. Com registros utilizados rotineiramente na prática clínica para diagnóstico e tratamento, o desenho e execução do Eurocleft original permitiu uma avaliação objetiva e imparcial dos resultados favoráveis *versus* desfavoráveis de diversos protocolos de manejo de pacientes com FLP transforame unilateral durante a primeira infância. Essa avaliação foi realizada por meio de parâmetros obtidos com

a oclusão dentária⁵⁸, morfologia craniofacial e estética nasolabial. Os resultados mostraram-se mais favoráveis em centros com abordagem cirúrgica e ortodôntica mais simples. Assim, estudos de crescimento e desenvolvimento do paciente fissurado foram reduzidos a avaliação de raio-x, modelos de gesso e fotografias. Já o estudo intercentros mais recente (Scandcleft) concluiu que o fator mais importante no resultado tardio do paciente fissurado seria a experiência do cirurgião e que resultados similares poderiam ser alcançados com diferentes técnicas cirúrgicas⁶⁰.

A comparação intercentros tornou-se, com isso, uma parte chave nos programas de melhora de qualidade, levando a um acordo internacional de padronização de documentação⁶¹. Porém, apesar do aumento da confiabilidade dos dados nesses estudos comparativos (o que demonstra a importância da abordagem multidisciplinar), as diferenças nas habilidades cirúrgicas e as alterações craniofaciais inerentes devem ser consideradas.

A maioria dos estudos sugere que pacientes com fissura labiopalatina transforame unilateral não submetidos a tratamento cirúrgico possuem potencial de crescimento facial normal^{62,63}. É controverso na literatura se a queiloplastia pode restringir o crescimento maxilar⁶⁴. Mars *et al.*⁶² e Li *et al.*⁶⁵ descreveram, em seus respectivos estudos, a não interferência da cirurgia labial isolada. Por outro lado, Huang *et al.*⁶⁶ e Rullo *et al.*⁶⁷ pontuaram o efeito deletério da compressão local resultante da cirurgia. Já a palatoplastia, realizada no tempo convencional pode, comprovadamente, afetar o desenvolvimento maxilar⁶² com prejuízo no seu crescimento e consequente retroposição. O atraso no fechamento do palato duro poderia, assim, diminuir essas alterações⁵⁴. Com esse objetivo, alguns autores advogam o reparo em dois estágios, com fechamento precoce do palato mole e postergado o do palato duro, em uma tentativa de minimizar essa restrição de crescimento^{68,69}. No entanto, não é desejado que o resultado estético final seja usado como argumento para postergar a palatoplastia, já que esse fechamento em dois tempos pode acarretar piores resultados de fala⁶² além de um risco aumentado de fístulas tardias⁷⁰, quando comparadas às técnicas em tempo único.

Pode-se concluir que o tempo ideal do reparo palatal do fissurado, apesar de variar entre os centros, deve ser o mais tardio possível para minimizar o potencial negativo ao crescimento facial, mas cedo o suficiente para prover uma função velar durante a fase crítica de aquisição de fala. O período mais aceito para esse reparo, atualmente, é durante o primeiro ano de vida⁷¹.

Além disso, há uma preocupação de especialistas com o efeito do enxerto ósseo alveolar (EOA) secundário (realizado durante a dentição mista) nessa população. Alguns autores relatam que é preferível adia-lo para depois dos 9 anos de idade⁷². Já outros, inferem a não interferência do mesmo no crescimento facial^{73,74}.

Apesar de ainda questionável, a maior parte dos trabalhos sugere que a correção labial deva ocorrer na infância, dos 3 aos 6 meses, e a do palato antes que o paciente inicie a comunicação verbal (dos 8 aos 18 meses)^{61,75-78}. O enxerto ósseo alveolar secundário é geralmente realizado dos 7 aos 11 anos, quando a raiz do canino maxilar permanente está entre 1/3 e 3/4 formada, mas a coroa dentária ainda se encontra coberta por osso. A enxertia óssea secundária tem diversas vantagens: facilita a erupção espontânea do canino e/ou incisivo lateral maxilar pelo osso integrado, estimula maior formação de osso alveolar pela erupção dentária, conecta os arcos dentários fissurados e promove suporte periodontal para dentes adjacentes na região⁷⁹.

Associado ao impacto negativo da cirurgia corretiva no desenvolvimento facial desses pacientes, fatores intrínsecos também podem interferir na hipoplasia maxilar. A ausência de incisivos laterais foi descrita como fator preditivo importante da deficiência de desenvolvimento facial. Essa ausência congênita de dentes é consistente em pacientes síndrômicos (Binder, Holoprosencefalia) e não síndrômicos fissurados. Essa alteração resultaria de uma deficiência de tecido maxilar e, conseqüentemente, uma hipoplasia independente da intervenção cirúrgica⁸⁰.

Inicialmente, era sugerido que os efeitos da cirurgia não poderiam ser determinados até o final da adolescência, quando a maior parte do crescimento facial seria atingido. Mas, na década de 1980, o desenvolvimento de um índice consistente e reprodutível para avaliar relação dentária mostrou que a detecção de alterações nos resultados é possível tão cedo quanto 10 anos (escore Goslon-Yardstick)^{54,81}. Em concordância, Langford *et al.*⁸² concluíram que o padrão de crescimento facial em crianças sem deformidades pode ser dividido em três períodos, cada um com duração aproximada de 5 anos, e com o maior aumento representado entre os 5 e 11 anos de idade (coincidente com a erupção da dentição permanente). Nesse período, os meninos atingiriam 92% do volume facial final e as meninas 84%, seguido de um platô de crescimento após.

Assim, a classificação da relação da arcada dentária em pacientes com fissura transforame unilateral utilizando o escore de Goslon-Yardstick⁸¹ em modelos de gesso mostrou-se um método reprodutível e válido de identificação e discriminação entre esses

resultados cirúrgicos. Embora seja originalmente estabelecido para avaliar modelos de estudo aos 10 anos de idade, tem sido usado para a avaliação longitudinal de relação de arcada dentária em crianças com FLP⁸³. O escore apresenta uma correlação próxima a valores cefalométricos de pontos de referência anteroposteriores da mandíbula e maxila em relação a base do crânio. É atualmente considerado uma das formas mais confiáveis, fortes e rápidas de discriminar a relação da arcada dentária em estudos comparativos intercentros⁸¹. Porém, desvantagens como dificuldade de armazenamento dos modelos, manutenção da correta oclusão a longo prazo e desgaste do material muitas vezes limitam e dificultam avaliações horizontais a longo prazo.

Por esse motivo, estudos complementares observaram eficácia na substituição desses modelos de gesso por fotografias⁸⁴ e modelos digitalizados. Esses métodos simplificam e reduzem os custos envolvidos na execução das avaliações, eliminando, além dos problemas mencionados acima, encontros presenciais, duplicação e transporte dos respectivos modelos de gesso⁸⁵. Embora essas duas últimas técnicas mostrem bons níveis de concordância e as análises realizadas por fotografias sejam consideradas satisfatórias, é sugerido uma deficiência principalmente na avaliação do overjet. Soma-se a isso o fato de que as imagens realizadas muitas vezes não são padronizadas e que a sua reprodutibilidade depende da sua qualidade. Os modelos digitalizados possuem a vantagem de poderem ser rotacionados em qualquer direção, permitindo uma visão acurada da oclusão do paciente, além da possibilidade de um aumento de imagem sem perda de qualidade, caso exista a necessidade de uma observação mais detalhada^{86,87}.

Entretanto, ainda assim a análise completa da maxila do paciente fissurado é complexa. Até o advento do estudo tridimensional, os métodos convencionais (cefalometria, radiografias e índices oclusais), apesar de essenciais e comprovadamente preditores de alteração do crescimento facial, não permitiam uma representação integral de sua deformidade. A cefalometria permite um estudo lateral do crânio em duas dimensões. Os índices oclusais possibilitam uma relação bimaxilar tridimensional⁸⁸, mas, como desvantagem, não avaliam o componente esquelético global e não diferenciam entre disocclusão moderada generalizada ou localizada e severa (impossibilitam, assim, a análise de discrepâncias verticais)⁸⁹.

A assimetria facial, comum a esses pacientes, é um agravante à essa avaliação, já que crianças nascidas com fissuras faciais apresentam diferenças entre as hemifaces, como resultado de suas deformidades congênitas subjacentes. Porém,

a vasta maioria dos estudos esqueléticos existentes utilizaram cefalometrias bidimensionais frontais e laterais, limitando a avaliação para relações sagitais e verticais⁹⁰. Esses estudos em imagens 2D são incompletos em avaliar as estruturas em questão, por suas conhecidas limitações inerentes e erros de paralaxe, que incluem as superposições, magnificações e impossibilidade da separação dos lados fissurado e não fissurado⁹¹.

É de questionamento atual se essa assimetria facial inerente à deformidade congênita, associada à hipoplasia maxilar do lado acometido (com ou sem agenesia dentária), não seria um fator independente para um pior resultado cirúrgico corretivo a longo prazo. Essa premissa tornaria primordial uma avaliação óssea isolada e detalhada das hemimaxilas do paciente com FLP.

Muitos estudos publicados atualmente sugerem que a assimetria permanece localizada à região piriforme, com relatos conflitantes quanto à sua extensão ao esqueleto mediofacial⁹⁰⁻⁹³. Também são pouco abordadas medidas quantitativas do grau de assimetria, comparado a uma população normal. Patel *et al.*⁸⁸, em um estudo mais recente, demonstraram que pacientes com FLP transforame unilateral apresentam alterações abrangendo os três terços faciais. O avanço crescente de softwares que possibilitam a reconstrução da imagem em três dimensões permite uma avaliação quantitativa direta e válida dessas variações anatômicas presentes no esqueleto facial e suas deformidades.

Outra possível forma de avaliação da deformidade óssea da maxila desse grupo de pacientes seria pela análise indireta do seio maxilar. Embriologicamente, o seio maxilar é composto de estruturas mesodérmicas do primeiro arco branquial. Seu desenvolvimento inicia-se na terceira semana de gestação e continua até a fase puberal⁹⁴.

Koppe *et al.*⁹⁵ investigaram a relação entre o volume do seio maxilar e as dimensões cranianas de 140 crânios de adultos normais, revelando uma relação próxima entre este e a arquitetura craniana, incluindo comprimento facial, largura do terço médio facial e profundidade palatal. Assim, a análise dos volumes dos seios maxilares poderia apresentar uma boa alternativa para quantificação indireta da hipoplasia maxilar. Porém, há poucos estudos que focam na relação morfológica entre características tridimensionais do seio maxilar e a maxila do paciente fissurado. Já os existentes, apresentam resultados conflitantes.

Outro ponto de importância, seria que a assimetria facial global característica da FLP transforme unilateral tenderia a progredir em concordância com o grau de severidade da fenda palatal inicial. Contudo, a classificação desse grau de severidade é de difícil padronização. Fisher *et al.*⁹⁶ e Tanikawa *et al.*⁹⁷ comprovaram em seus respectivos estudos que cirurgiões especialistas são capazes de ranquear de forma confiável os pacientes fissurados, com base no grau de sua deformidade nasal. A confiabilidade nesse ranqueamento subjetivo foi demonstrado por alta concordância entre os avaliadores. Essa afirmativa é lógica considerando a hipótese proposta por Huffman e Lierle⁹⁸ de que a deformidade nasal é atribuível à distorção intrínseca de estruturas normais causada por forças extrínsecas.

Com isso, é possível pressupor que a análise acurada dessas imagens poderia comprovar uma hipoplasia maxilar primária do paciente com FLP transforme unilateral. Permitindo, adicionalmente, uma maior compreensão da interferência dessa hipoplasia no crescimento facial tardio desses pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Estudo da diferença volumétrica primária da hemimaxila fissurada e não fissurada do paciente com FLP transforame unilateral pré e pós-EOA secundário, comparados a uma população normal, com uma mesma faixa etária.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Correlacionar a diferença volumétrica das hemimaxilas nos tempos pré e pós-EOA:

- com a diferença volumétrica dos seios maxilares nos mesmos tempos acima;
- com o índice oclusal de modelos digitalizados (escore de Goslon-Yardstick);
- com a amplitude inicial da fenda (pré-queiloplastia);
- com a presença agenesia dentária;

Correlacionar as variáveis entre si.

3 MÉTODOS

3.1 GRUPOS

Trabalho retrospectivo, com casuística inicial de 49 pacientes com FLP transforame unilateral completa, que foram submetidos à queiloplastia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) no período de 2008 a 2012.

A pesquisa somente teve início após aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (CAAE 75013317.2.1001.0068 - Anexo A), de acordo com a resolução número 466, de 12 de dezembro de 2012, e suas complementares. Já para a utilização do grupo controle, houve também aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo (CAAE 75013317.2.2001.5483 - Anexo B) e aprovação pelo Comitê de Ensino e Pesquisa do Departamento de Radiologia e Oncologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (Anexo C).

Todos os pais ou responsáveis pelos pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE - Anexo D) e as crianças, por possuírem menos de 18 anos, assinaram o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (Anexo E), de acordo com os requisitos do Comitê de Ética institucional e com a Declaração de Helsinki⁹⁹.

Os critérios de inclusão foram crianças portadoras de FLP transforame unilateral completa previamente submetidas à queiloplastia entre 2008 e 2012 e palatoplastia no período protocolar estabelecido pelo serviço (Quadro 1), com tratamento completo no HCFMUSP e sem outras cirurgias faciais, na idade ideal de enxertia ósseo alveolar secundária (a partir dos 7 anos, antes da erupção do canino). Todos os pacientes foram operados por um mesmo protocolo (que inclui além da mesma técnica cirúrgica, um mesmo cronograma de tratamentos – explicado abaixo). Nenhum paciente possuía antecedente de outras desordens congênitas, craniofaciais, comorbidades ou alterações cognitivas que prejudicassem a compreensão ou o tratamento proposto.

Não foram incluídos os pacientes sindrômicos ou com outras malformações craniofaciais associadas, crianças submetidas a procedimento cirúrgico corretivo fora do período ótimo recomendado (especificado no Quadro 1) ou fora do HCFMUSP, independentemente do acompanhamento na instituição.

Dos 49 pacientes da casuística inicial, 18 foram operados fora do período considerado ótimo, seis pacientes apresentavam outras síndromes associadas, dois foram submetidos a algum procedimento cirúrgico em outro serviço.

Com isso, 23 pacientes foram incluídos no estudo. Desses, oito perderam seguimento de acompanhamento, sendo removidos da análise.

Dos 15 pacientes remanescentes (13 do sexo masculino e 2 do sexo feminino), 10 (66,67%) apresentavam a fenda do lado esquerdo e 5 (33,33%) do lado direito. Todos realizaram queiloplastia no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, por dois cirurgiões experientes, entre os anos de 2008 e 2012. Todos foram tratados integralmente no serviço pelas mesmas técnicas cirúrgicas e realizaram seguimento horizontal na instituição. Na época da avaliação facial inicial os pacientes encontravam-se em tratamento ortodôntico (descrito abaixo) para alinhamento dentário e preparo para o enxerto ósseo alveolar secundário.

As cirurgias labiopalatais corretivas foram realizadas no tempo ótimo recomendado de acordo com o protocolo abaixo (Quadro 1):

Quadro 1 - Protocolo de tratamento cirúrgico aplicado na Divisão de Cirurgia Craniomaxilofacial da Disciplina de Cirurgia Plástica e Queimados do HCFMUSP

Idade	Técnica cirúrgica
3-4 meses	Queiloplastia
9-18 meses de vida	Palatoplastia
7 aos 11 anos	Enxerto Ósseo Alveolar

O grupo controle consistiu de 20 tomografias provenientes do HCMUSP e quatro do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo. Os critérios de inclusão para esse grupo foram crianças com idade equivalente ao grupo estudado, sem alterações craniofaciais, sem outros distúrbios de crescimento, sem cirurgias ou fraturas prévias. Dos exames selecionados, 11 casos eram de pacientes do sexo feminino (45,8%) e 13 do sexo masculino (54,2%).

Para a análise da volumetria aérea do seio maxilar, foram excluídos do estudo a presença de cistos mucosos de retenção, sinusites ou quaisquer outras formas de patologia sinusal. Obedecendo esse parâmetro, três tomografias do grupo controle foram retiradas da análise.

3.2 TÉCNICA CIRÚRGICA E PROTOCOLO DE TRATAMENTO ORTODÔNTICO

A queiloplastia foi realizada pela técnica descrita por Millard em 1955¹⁰⁰, modificada no serviço com a inclusão da rinoplastia primária estendida baseada em técnica descrita por Skoog^{101,102}. Nessa técnica, promove-se o avanço lateral da porção superior do lábio, associado à rotação inferior do segmento medial, com preservação do filtro e arco de cupido. Como modificação da técnica, realiza-se uma incisão infracartilaginosa na porção da cruz lateral e porção vestibular, permitindo avanço anteromedial da cartilagem alar⁹⁷ (Figura 1).

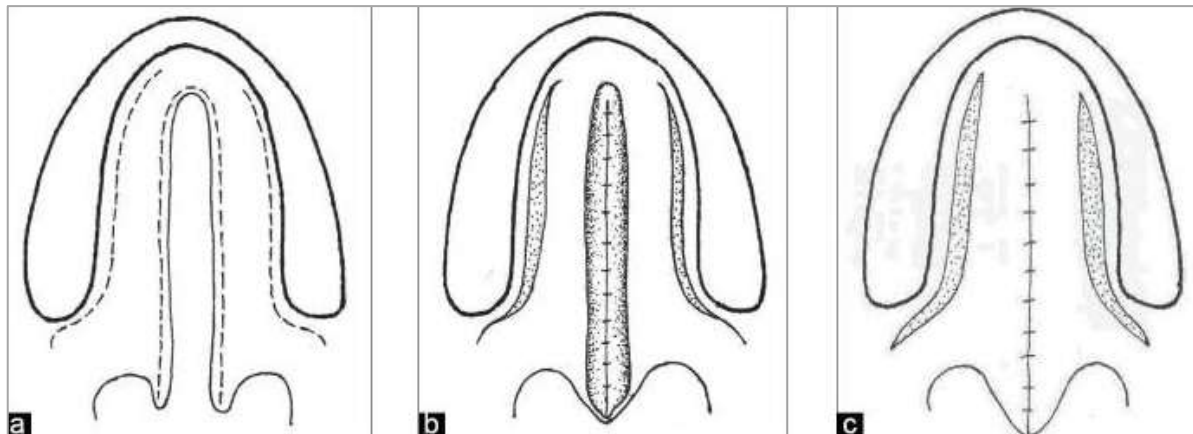
Figura 1 - Marcação e resultado final da queiloplastia proposta pela técnica de Millard e modificada pela técnica descrita por Skoog



Fonte: Tanikawa *et al.*⁹⁷.
Reprodução autorizada no Anexo F.

A palatoplastia procedeu-se através de um fechamento em linha reta do palato, com incisões relaxadoras bilaterais, como descrito por von Langenbeck¹⁰³ (Figura 2), criando retalhos bipediculados mucoperiosteais no palato duro. Após esse tempo cirúrgico, foi realizada a veloplastia com dissecação estendida e o retroposicionamento do músculo levantador do véu palatino.

Figura 2 - Dissecção dos retalhos mucoperiosteais bipediculados no palato duro, associada a incisões relaxadoras bilaterais



Fonte: Agrawal.¹⁰⁴
Reprodução autorizada no Anexo G.

O tratamento ortodôntico teve início entre os 7 e 8 anos de idade, de acordo com a evolução para dentição mista. Esta ocorreu com a erupção dos incisivos centrais, laterais e primeiros molares permanentes. Com isso, foi analisado, além do tipo de disocclusão presente, o posicionamento do nível vertical de erupção dos caninos. A ortodontia teve, portanto, o objetivo principal de reestabelecer a coordenação transversal, vertical e anteroposterior da arcada dentária. Para aumento transversal e equilíbrio maxilo-mandibular, o aparelho de escolha foi o disjuntor tipo Hirax, já que este permite um mínimo de inclinação dos dentes durante a expansão. Como protocolo de movimentação do aparelho, foi prescrito uma ativação de 1/4 de volta por período (manhã e tarde) até atingir os objetivos planejados durante a análise dos modelos de gesso. Quando presentes dentes supranumerários na região da fenda, os mesmos foram removidos com, pelo menos, três meses de antecedência da cirurgia de EOA, de forma que o tecido mole e ósseo na região de manipulação estivesse adequadamente reparado.

A partir dos 7 anos, antes da erupção do canino e após o tratamento ortodôntico necessário, realizou-se a enxertia óssea alveolar secundária, com área doadora da crista ilíaca. No tempo cirúrgico inicial, a região receptora correspondente à fenda alveolar é exposta: os retalhos mucoperiosteais gengivais superiores são demarcados e descolados medial e lateralmente à fenda, com devida exposição da falha óssea. O descolamento do retalho estende-se até a espinha nasal anterior com a completa liberação da abertura piriforme. Após a correta dissecção e liberação dos retalhos, a junção da mucosa nasal e palatal é separada e mobilizada para o fechamento do assoalho nasal.

Procede-se, após o tempo cirúrgico acima, a retirada do osso medular da crista ilíaca do paciente: a área de ressecção é demarcada aproximadamente 2 centímetros posteriormente à espinha ilíaca superior, adjacente à crista. Após a dissecação dos planos, é realizada uma janela óssea cortical medial de aproximadamente 1 centímetro seguido da coleta da parte medular. Seguida de uma rigorosa hemostasia local, a região é suturada por planos.

O osso medular coletado é utilizado para preenchimento da falha alveolar previamente dissecada e sua parte cortical posicionada para redefinição do contorno da arcada na região da fenda. Os retalhos mucoperiosteais são reposicionados, permitindo o completo fechamento a região enxertada e a cobertura óssea local.

3.3 AMPLITUDE DA FENDA LABIOPALATINA

A partir de análise fotográfica dos registros pré-operatórios (pré-queiloplastia), por imagens em incidência frontal e basilar, a amplitude da fenda labiopalatina foi classificada de forma subjetiva como: ampla, moderada ou pequena.

A classificação subjetiva foi realizada por dois cirurgiões craniomaxilofaciais e repetida por ambos com intervalo de uma semana, para validação.

Essa avaliação seguiu a classificação da severidade da fenda descrita por Tanikawa *et al.*⁹⁷ (Quadro 2).

Quadro 2 - Classificação da severidade da fissura labiopalatina transforame unilateral

Forma	Características
Pequena	<ul style="list-style-type: none"> - Lateralização alar - Segmentos ósseos alinhados - Domus nasal pobremente posicionado, mas nivelado
Moderada	<ul style="list-style-type: none"> - Lateralização alar - Segmentos ósseos alinhados - Domus nasal pobremente posicionado - Columela desviada
Ampla	<ul style="list-style-type: none"> - Lateralização alar - Segmentos ósseos deslocados, desnivelados ou colapsados - Domus nasal baixo - Columela muito desviada - Fenda visivelmente ampla

Fonte: Tanikawa *et al.*⁹⁷.

3.4 AVALIAÇÃO TOMOGRÁFICA

As tomografias computadorizadas são solicitadas de rotina no serviço, em idade de dentição mista (entre 7 e 11 anos), como preparo e programação cirúrgica do EOA e 1 ano após o procedimento, para o controle da sua integração e posterior orientação do tratamento ortodôntico para alinhamento dentário e/ou indicação de expansão.

Tanto as tomografias do grupo estudado quanto do grupo controle foram realizadas em decúbito dorsal horizontal.

Todos os exames dos pacientes tratados foram realizados nos tomógrafos do HCFMUSP (GE Medical Systems Discovery 750, Siemens Somatom Go Top, Canon Aquilion CXL, Philips Brilliance®).

Já as tomografias do grupo controle foram obtidas por meio de um banco de dados de crianças sem deformidades craniofaciais, com a mesma faixa etária do grupo do estudo e foram provenientes de dois locais distintos: Instituto de Radiologia e Oncologia do HCFMUSP – mesmos aparelhos descritos acima - e do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo (Siemens Somatom Definition, Siemens Somatom Perspective e Siemens Somatom Flash®).

Esses exames de imagem foram reconstruídos tridimensionalmente com o programa Mimics® (versão 25.0, Materialize NV Technologielaan, Leuven, Bélgica)¹⁰⁵. Os limites de destaque da malha 3D foram definidos de acordo com a região estudada e estabelecidos para que o maior número de voxels (elementos da imagem) específicos fossem incluídos em cada segmento. Para a maxila, essas faixas foram de 464 a 14041 (limite ósseo). Para a segmentação do seio maxilar, o limite escolhido foi de -1024 a -500 (limite aéreo) e, para os dentes, de 1200 a 3071.

Após a reconstrução, procedeu-se a segmentação manual da maxila. O plano de corte superior foi definido por um plano coincidente com os rebordos orbitários inferiores e o Póreo (Po – ponto mais superior do meato acústico externo) bilateralmente (Plano de Frankfurt - Figura 3). O plano lateral correspondeu a um corte longitudinal da maxila coincidente com a região medial do rebordo orbitário lateral (Figura 4). Foram excluídos as conchas nasais e o vômer. Os dentes foram removidos, tendo como referência o plano alveolar e os ossos pterigóides separados através do plano de clivagem pterigopalatino.

Figura 3 - Plano de segmentação superior: plano coincidente com os rebordos orbitários inferiores e o Póreo bilateralmente (Plano de Frankfurt)

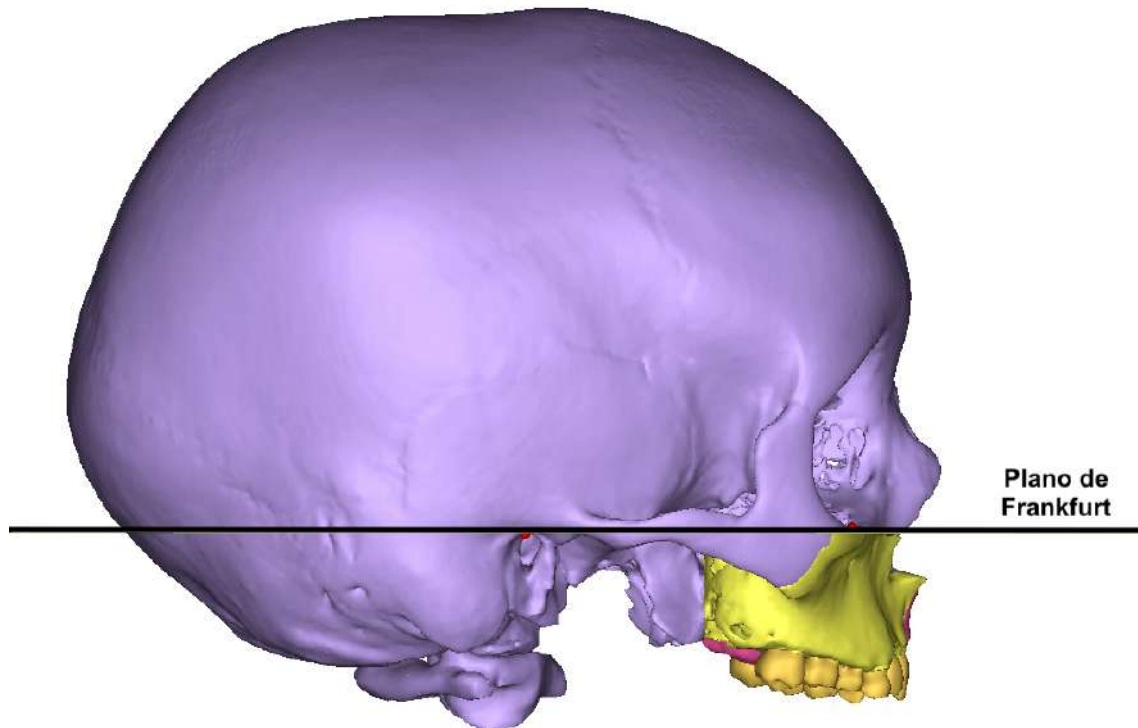
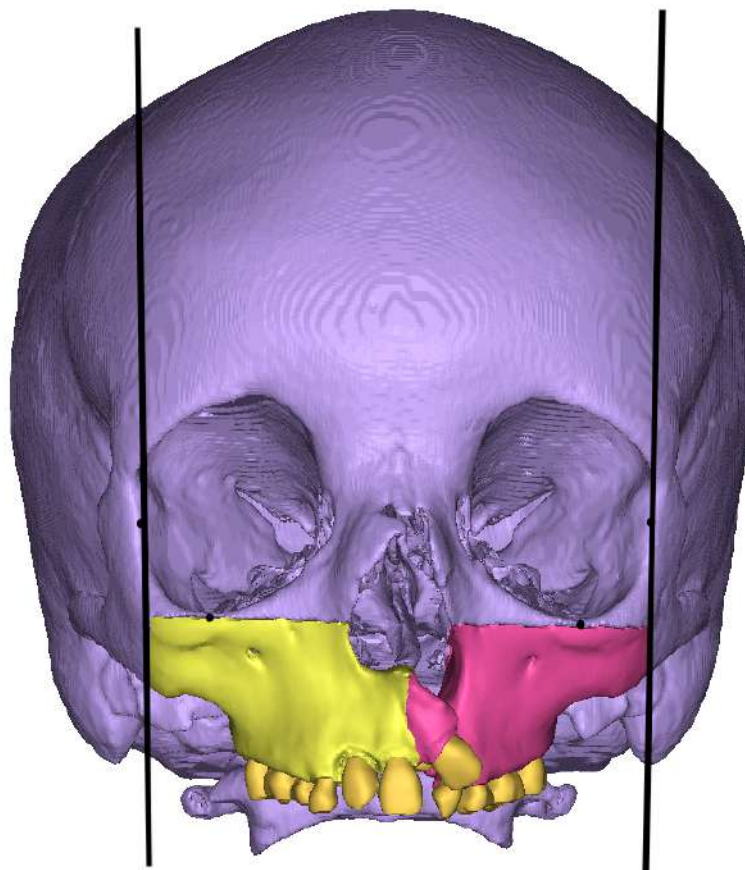
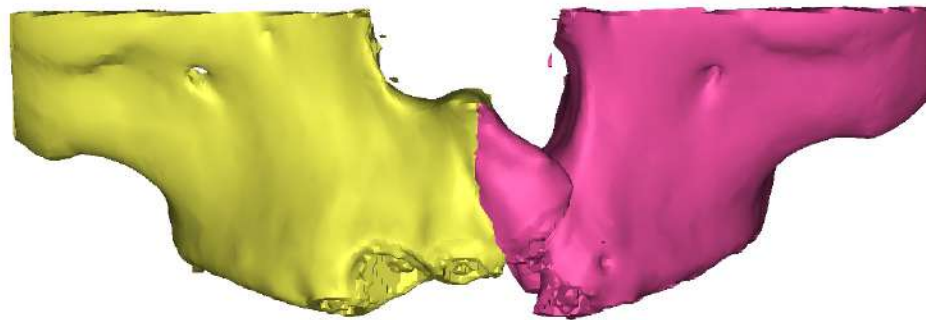


Figura 4 - Plano de segmentação lateral: corte longitudinal coincidente com a região medial do rebordo orbitário lateral



Na hemimaxila não fissurada, a vertente do segmento ósseo medial, correspondente ao alvéolo dos dentes incisivos medial e lateral (ipsilaterais à fenda), foi separada, tendo como parâmetro a espinha nasal anterior. Essas vertentes, separadas, foram contabilizadas com o lado fissurado (Figura 5).

Figura 5 - Aspecto final após separação manual da maxila



Após a segmentação da maxila, calculou-se a volumetria óssea (cálculo automático pelo programa) de cada hemimaxila: lado fissurado, acrescido do alvéolo previamente segmentado, correspondendo aos incisivos ipsilaterais (designado VF) e lado não fissurado (designado VN). Após os cálculos, foi realizado um índice volumétrico de cada tomografia, composto pela razão do volume do lado fissurado pelo lado normal (VF/VN).

A separação dos seios maxilares também foi realizada manualmente com a remoção das suas conexões com a nasofaringe e com os outros seios paranasais. Os volumes dos respectivos espaços aéreos foram contabilizados, resultando também em uma razão volumétrica do lado fissurado pelo lado normal (VSMF/VSMN).

As medições e razões foram realizadas individualmente para cada paciente e nos dois tempos, pré e pós-EOA.

Ao final foram observados a presença e ausência de dentes na maxila com particular observação dos incisivos laterais, correlacionando-a com uma possível hipoplasia maxilar.

Além disso, os valores volumétricos das hemimaxilas foram reproduzidos no grupo controle, preestabelecendo que a razão volumétrica seria realizada com os valores referentes à maxila direita pela maxila esquerda (VD/VE e VSMD/VSME) e comparadas com os valores obtidos nas tomografias dos pacientes.

A segmentação e as medições volumétricas foram realizadas pela pesquisadora e repetidas após uma semana.

3.5 ANÁLISE DOS MODELOS DE GESSO

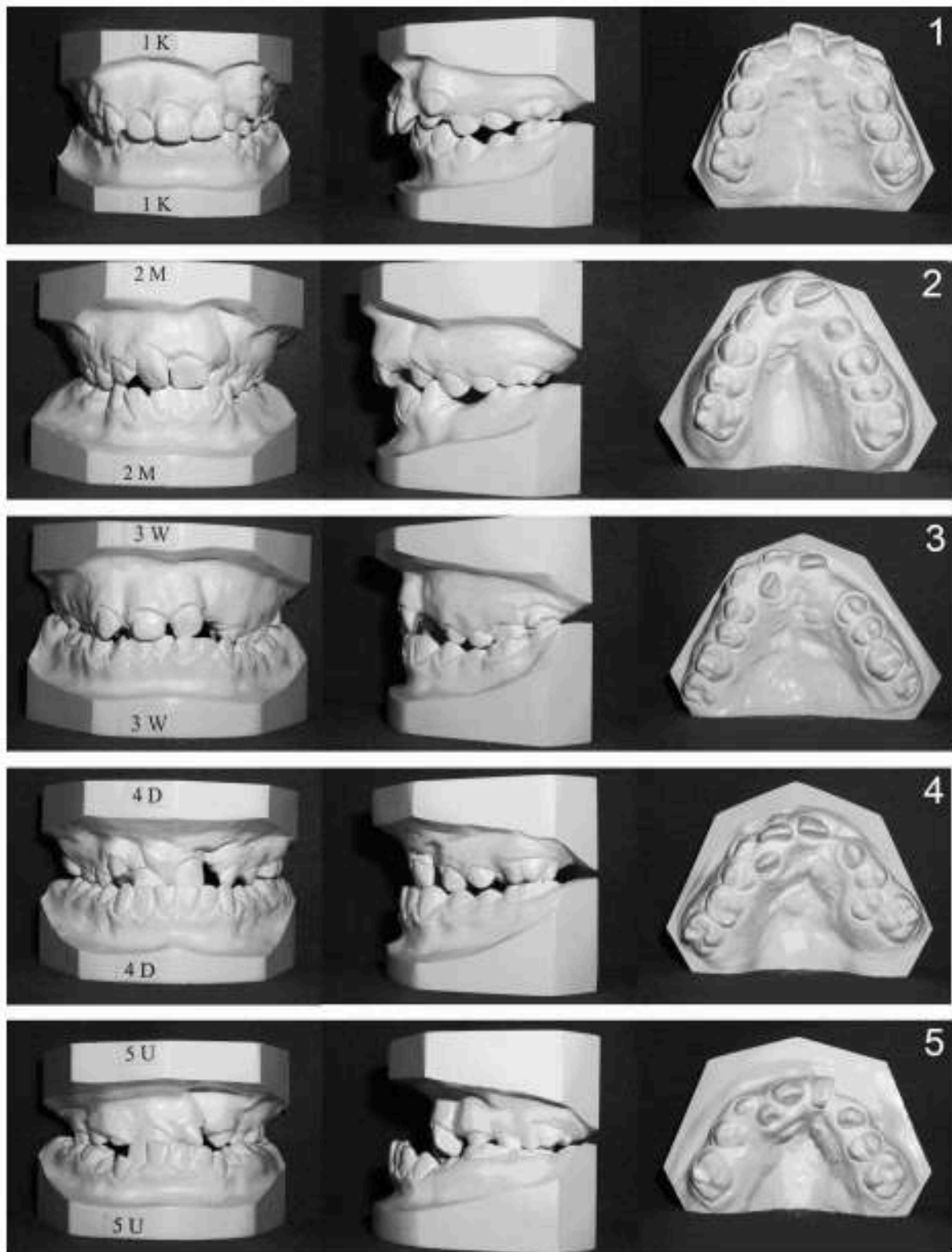
Os modelos de gesso são, também, solicitados de rotina tanto para documentação ortodôntica como para preparo da enxertia óssea alveolar.

Estes foram escaneados e reconstruídos tridimensionalmente através do aparelho Cerec AC Omnicam[®] (versão de software 4.2.3.68181; Sirona, Bensheim, Alemanha)¹⁰⁶.

A avaliação da relação maxilomandibular foi feita de forma digital, através da imagem tridimensional importada para o programa Mimics^{®105}, e utilizando-se o escore de Goslon-Yardstick⁸¹.

Esse escore divide as imagens dos modelos de gesso em cinco grupos, de acordo com a relação oclusal observada: os resultados são separados desde oclusão dentária ótima (Goslon Grupo 1) até a pior oclusão (Goslon Grupo 5). Casos classificados nos Grupos 4 e 5 são geralmente considerados tão severos que não são passíveis de correção ortodôntica isolada, sendo, assim, necessário avanço maxilar cirúrgico futuro⁵⁸ (Figura 6).

Figura 6 - Escore de Goslon-Yardstick classifica modelos de gesso em 5 grupos, de acordo com a relação oclusal de pacientes com FLP transforame unilateral aos 10 anos de idade



Fonte: Hathaway *et al.*¹⁰⁷.
Reprodução autorizada no Anexo H.

A análise do índice também foi validada por dois avaliadores experientes (uma cirurgiã craniomaxilofacial e um ortodontista) e repetidas após uma semana para validação.

Após o estabelecimento dos valores descritos acima, as variáveis obtidas foram correlacionadas entre si (Quadro 3).

Quadro 3 - Resumo da metodologia aplicada

Análises comparativas - resumo	
1)	Paciente fissurado x ele mesmo (volumetria x variáveis) <ul style="list-style-type: none"> - razão dos volumes da maxila fissurada/maxila normal (VF/VN) nos tempos pré e pós-EOA - razão dos volumes da maxila fissurada/maxila normal (VF/VN) nos tempos pré e pós-EOA x razão dos volumes dos seios maxilares da maxila fissurada/maxila normal (VSMF/VSMN) nos mesmos tempos - razão dos volumes dos seios maxilares da maxila fissurada/maxila normal (VSMF/VSMN) nos tempos pré e pós-EOA - razão dos volumes da maxila fissurada/maxila normal (VF/VN) nos tempos pré e pós-EOA x o tamanho da fenda no pré-operatório - razão dos volumes da maxila fissurada/maxila normal (VF/VN) nos tempos pré-EOA e pós x o escore de Goslon-Yardstick - razão dos volumes da maxila fissurada/maxila normal (VF/VN) nos tempos pré e pós-EOA x ausência de dentes da arcada maxilar - razão dos volumes dos seios maxilares da maxila fissurada/maxila normal (VSMF/VSMN) nos tempos pré e pós-EOA x o tamanho da fenda no pré-operatório - razão dos volumes dos seios maxilares da maxila fissurada/maxila normal (VSMF/VSMN) nos tempos pré-EOA e pós x o escore de Goslon-Yardstick - razão dos dos seios maxilares da maxila fissurada/maxila normal (VSMF/VSMN) nos tempos pré e pós-EOA x ausência de dentes da arcada maxilar
2)	Paciente fissurado x controle (volumetria) <ul style="list-style-type: none"> - razão dos volumes das maxilas - razão dos volumes dos seios maxilares
3)	Paciente fissurado x ele mesmo (variáveis categóricas) <ul style="list-style-type: none"> - agenesia dentária x amplitude da fenda - agenesia dentária x escore de Goslon-Yardstick - escore de Goslon-Yardstick x amplitude da fenda

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software estatístico R¹⁰⁸.

As variáveis numéricas foram estudadas descritivamente por meio da média, desvio padrão, intervalo interquartil, 1º e 3º quartis, mediana, mínimo, máximo.

Para a análise descritiva da amostra, em variáveis que foram avaliadas mais de uma vez, preestabeleceu-se que:

- Para cada razão volumétrica (pré e pós-EOA e no tempo único controle) foi considerada a média das duas avaliações.
- Para o escore de Goslon-Yardstick e tamanho da fenda foi considerada a avaliação mais presente dentre as quatro realizadas (duas para cada avaliador). Nos casos em que houve um empate, foi adicionado uma categoria com o valor em comum.

Para mensurar a concordância intra-avaliador para as razões de volume maxilar e volume do seio maxilar (tanto nos tempos pré e pós-EOA quanto no grupo controle) foi calculado o coeficiente de correlação intraclassa (CCI).

Já para determinar se houve uma concordância intraobservador estatisticamente significativa em relação às variáveis categóricas escore de Goslon-Yardstick e tamanho da fenda, calculou-se o Coeficiente de Concordância Kappa de Cohen^{109,110}.

Para a análise da concordância interavaliadores das variáveis categóricas acima, a mesma metodologia foi aplicada, porém estabeleceu-se que:

- Quando há intersecção entre as classificações dos avaliadores, considerou-se que houve concordância e que a avaliação dada é aquela em comum. Por exemplo, se as classificações do escore de Goslon-Yardstick do avaliador 1 foram {2, 3} e do avaliador 2 foram {4, 2}, houve concordância e o escore considerado foi 2. Em caso de empate entre as avaliações, estabeleceu-se como válida a primeira do avaliador 1. Por exemplo, se as classificações do avaliador 1 foram {2, 3} e do avaliador 2 foram {3, 2}, considerou-se que houve concordância e a classificação foi 2;
- Quando não há intersecção entre as classificações dos avaliadores, considerou-se como discordância e padronizou-se o uso da primeira avaliação dada por cada. Por exemplo, se as classificações do escore do avaliador 1 foram {2, 2} e do avaliador 2 foram {3, 4}, não houve concordância e a avaliação considerada foi de 2 e 3, respectivamente.

Nos estudos de interesse entre variáveis categóricas foi realizada uma análise inferencial através do Teste Exato de Fisher¹¹¹.

A normalidade dos dados numéricos foi verificada através do teste de Shapiro-Wilk¹¹¹.

Para determinar se existiu associação estatisticamente significativa entre uma variável numérica e uma categórica¹¹¹, o teste estatístico foi escolhido de acordo com o número de variáveis categóricas e a normalidade dos dados numéricos:

- Teste de Wilcoxon¹¹¹ ou Teste de Mann–Whitney foi utilizado para avaliação da relação estatística entre as razões volumétricas dos casos estudados e a agenesia de dentes;
- Teste F (ANOVA)¹¹⁰ para correlação entre os índices volumétricos dos casos analisados e o escore de Goslon-Yardstick e entre esses mesmos índices e o tamanho da fenda no pré-operatório. Nos casos em que o p valor foi menor do que 0,05, foram realizados o teste T de Student com correção de Holm¹¹² para comparar as variáveis categóricas duas a duas. Quando houve significância estatística entre a média da variável numérica em duas categorias das variáveis categóricas, foram analisados as estatísticas descritivas e o gráfico de box-plot para determinar quais categorias tiveram valores maiores/menores na variável.

O Teste t de Student¹¹⁰ foi utilizado para correlação entre as razões volumétricas dos pacientes nos tempos pré e pós-EOA e o grupo controle. Já o Teste t Pareado¹¹⁰ foi utilizado para avaliar o impacto da cirurgia (pré-EOA x pós-EOA) em cada razão volumétrica.

Para o estudo da relação entre duas variáveis numéricas, foi apresentado um gráfico de dispersão e calculado o coeficiente de correlação de Spearman¹¹¹, quando pelo menos uma das variáveis não seguiu uma distribuição normal. Já o coeficiente de correlação de Pearson foi calculado quando ambas as variáveis apresentaram distribuição normal.

O nível de significância de 5% foi considerado para todos os testes estatísticos.

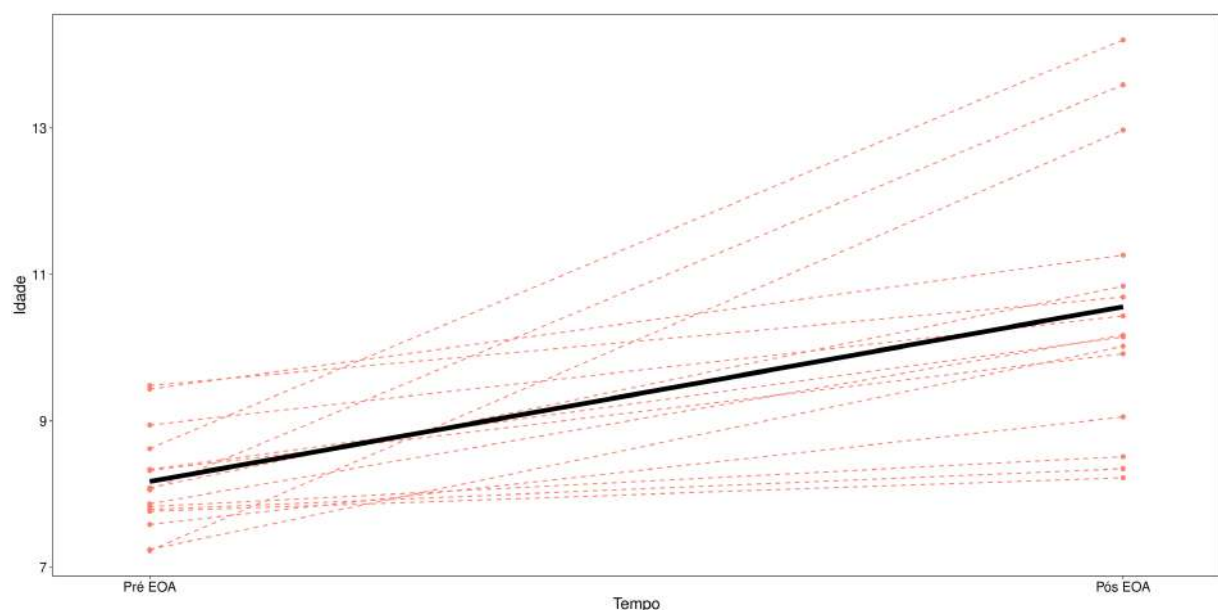
4 RESULTADOS

4.1 ANÁLISE DESCRITIVA MARGINAL

A média de idade de realização do EOA secundário foi de 8,8 anos (Apêndice A).

Já a idade média de realização da tomografia pré-EOA foi de 8,2 anos e 10,6 anos na pós-EOA (Apêndice A). A diferença entre os exames ocorreu com uma diferença de 2,4 anos ($p < 0,001$) (Apêndice A) (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Gráfico de perfil da variável idade



A média de idade de realização da tomografia no grupo controle foi de 9,1 anos (Apêndice A).

Dos pacientes estudados, 40% (6 casos) apresentavam agenesia dentária, 33,33% (5 casos) foram classificados como 4 no escore de Goslon-Yardstick (Tabela 1) e 46,6% (7 pacientes) apresentavam fenda ampla no pré-operatório (Tabela 2). Nenhum caso foi classificado como escore 1 ou 5 por nenhum dos avaliadores, em nenhuma das análises.

Tabela 1 - Frequência da variável escore de Goslon-Yadstick na amostra

Score	1	2	2/3	3	3/4	4	5
Frequência	0	4 (26,67%)	2 (13,33%)	3 (20%)	1 (6,67%)	5 (33,33%)	0

Tabela 2 - Frequência da variável tamanho da fenda na amostra

Ampla	Moderada	Moderada/Pequena
7 (46,67%)	6 (40%)	2 (13,33%)

As análises descritivas das razões volumétricas da maxila fissurada/normal e do seio maxilar fissurado/normal, nos tempos pré e pós-EOA, são resumidas na Tabela 3 (Apêndice A).

Tabela 3 - Estatísticas descritivas das variáveis razão volumétrica maxila fissurada/normal e seio maxilar fissurado/normal no grupo casos, nos tempos pré e pós-EOA

Variável razão volumétrica grupo casos	Maxila fissurada/normal pré-EOA	Maxila fissurada/normal pós-EOA	Seio maxilar fissurado/normal pré-EOA	Seio maxilar fissurado/normal pós-EOA
N	15	15	15	15
Média	0,835107105	0,872922254	1,039750284	1,028172391
DP	0,071045851	0,067390627	0,195364345	0,146901296
IQ	0,080752487	0,111247142	0,269219404	0,170566008
Mínimo	0,662963369	0,756859154	0,613893614	0,754292589
1ºQuartil	0,813020693	0,818576776	0,937396522	0,96198154
Mediana	0,842982608	0,888732228	1,08464848	1,035622027
3ºQuartil	0,89377318	0,929823918	1,206615925	1,132547548
Máximo	0,931362192	0,963761357	1,288682251	1,262369906

DP = desvio padrão, IQ = intervalo interquartil

Já em relação ao grupo controle, a estatística descritiva das variáveis razão volumétrica da maxila direita/esquerda e do seio maxilar direito/esquerdo é resumida na Tabela 4 (Apêndice A).

Tabela 4 - Estatísticas descritivas das variáveis razão volumétrica maxila direita/esquerda e seio maxilar direito/esquerdo no grupo controle

Variável razão volumétrica grupo controle	Maxila direita/esquerda	Seio Maxila direito/esquerdo
N	24	21
Média	0,997318246	0,974618391
DP	0,059855433	0,130063556
IQ	0,088221465	0,116368552
Mínimo	0,887010183	0,517899446
1ºQuartil	0,954537193	0,925541486
Mediana	1,0107922	1,00137954
3ºQuartil	1,042758657	1,041910038
Máximo	1,115025351	1,191749971

4.2 CONCORDÂNCIA INTRA E INTERAVALIADORES

A concordância intra-avaliador nas variáveis escore de Goslon-Yardstick e para os avaliadores 1 e 2 foram estatisticamente significativas (Tabela 5), bem como na variável amplitude da fenda para o avaliador 1. Já a concordância não foi estatisticamente significativa para o avaliador 2 nessa variável (Tabela 6).

Tabela 5 - Concordância intra-avaliador na variável escore de Goslon-Yardstick

Avaliador	κ	p	Concordância
1	0,71	< 0,001	80%
2	0,71	< 0,001	80%

Tabela 6 - Concordância intra-avaliador na variável amplitude da fenda

Avaliador	κ	p	concordância
1	0,51	< 0,001	66,67%
2	0,21	0,243	53,33%

Apesar da ausência de significância estatística em uma das variáveis descritas acima, a concordância interavaliadores foi significativa em todas as variáveis categóricas. Foi obtida uma concordância de 100% na variável amplitude da fenda, ou seja, houve intersecção de pelo menos uma variável em todas as medições dos especialistas (Tabela 7).

Tabela 7 - Concordância interavaliadores nas variáveis categóricas

Variável	κ	p	Concordância
Escore de Goslon-Yardstick	0,9	< 0,001	93,33%
Amplitude da fenda	1	< 0,001	100%

A concordância intra-avaliador foi estatisticamente significativa entre todas as variáveis numéricas (Gráficos 2 a 7).

Gráfico 2 - Gráfico de dispersão entre as variáveis do grupo casos no tempo pré-EOA, referente à razão volumétrica maxila fissurada/normal medição 1 e 2 (icc = 0,86; $p < 0,001$)

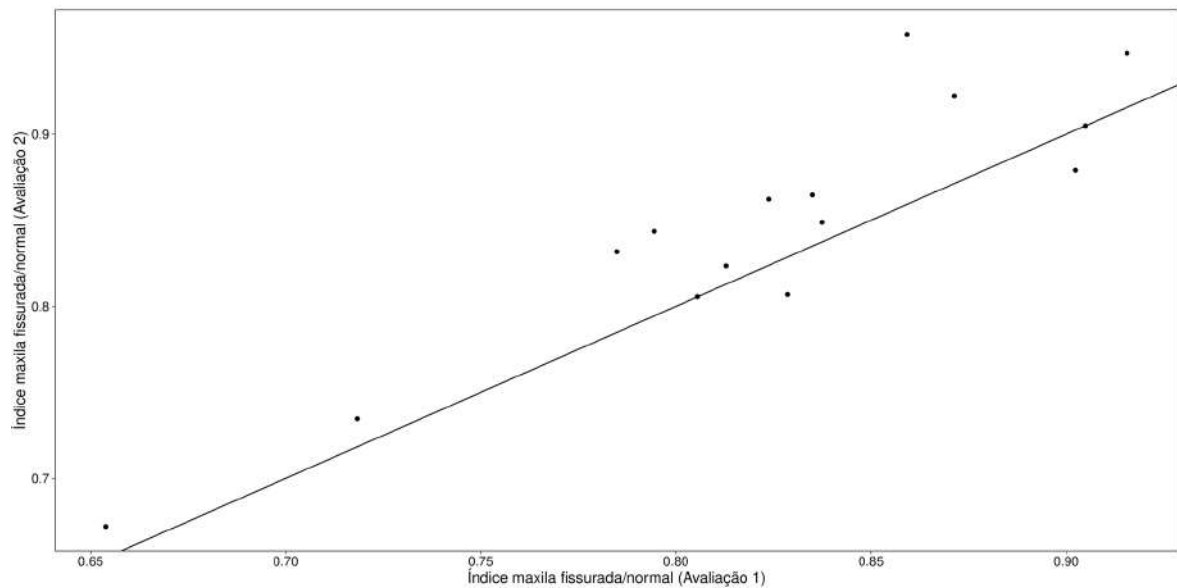


Gráfico 3 - Gráfico de dispersão entre as variáveis do grupo casos no tempo pré-EOA, referente à razão volumétrica seio maxilar fissurado/normal medição 1 e 2 (icc = 0,96; $p < 0,001$)

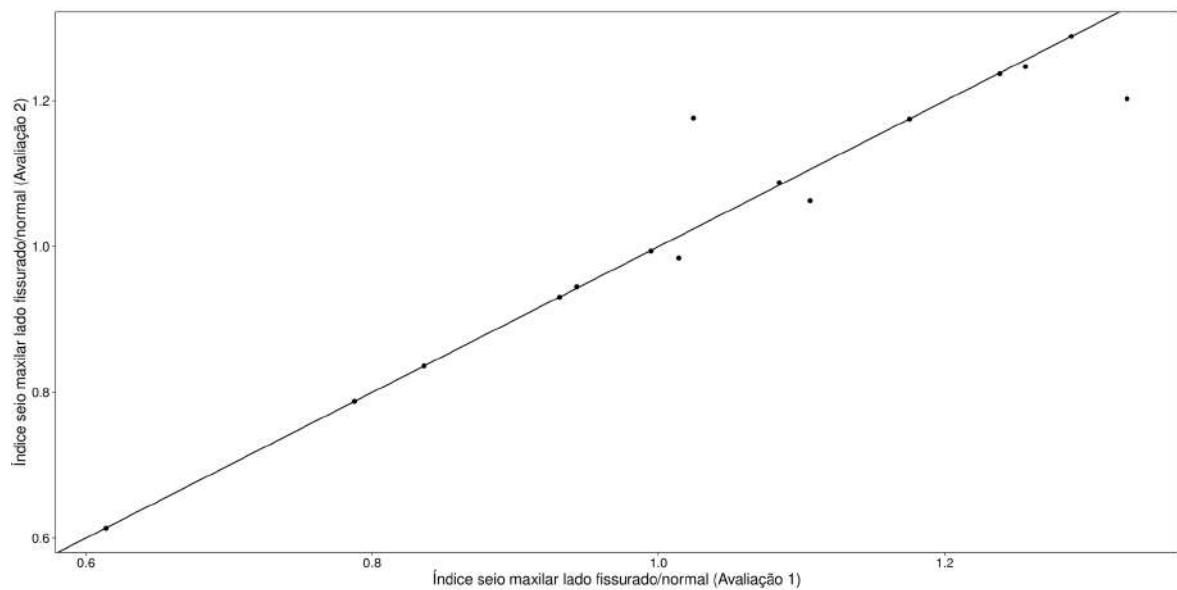


Gráfico 4 - Gráfico de dispersão entre as variáveis do grupo casos no tempo pós-EOA, referente à razão volumétrica maxila fissurada/normal medição 1 e 2 (icc = 0,69; $p < 0,001$)

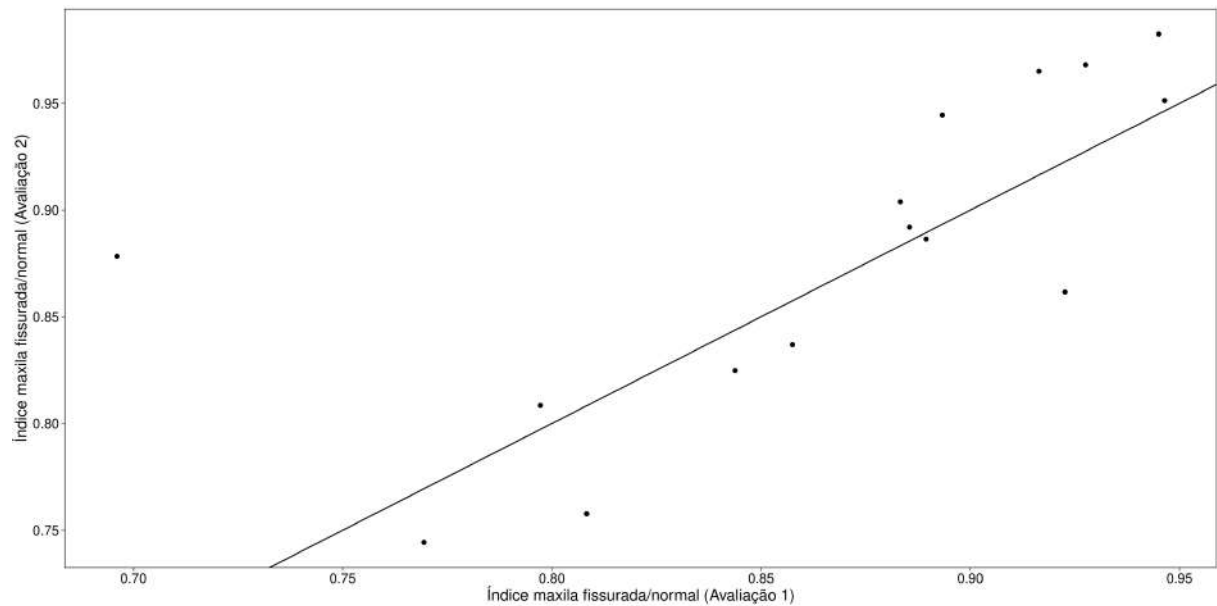


Gráfico 5 - Gráfico de dispersão entre as variáveis do grupo casos no tempo pós-EOA, referente à razão volumétrica seio maxilar fissurado/normal medição 1 e 2 (icc = 0,96; $p < 0,001$)

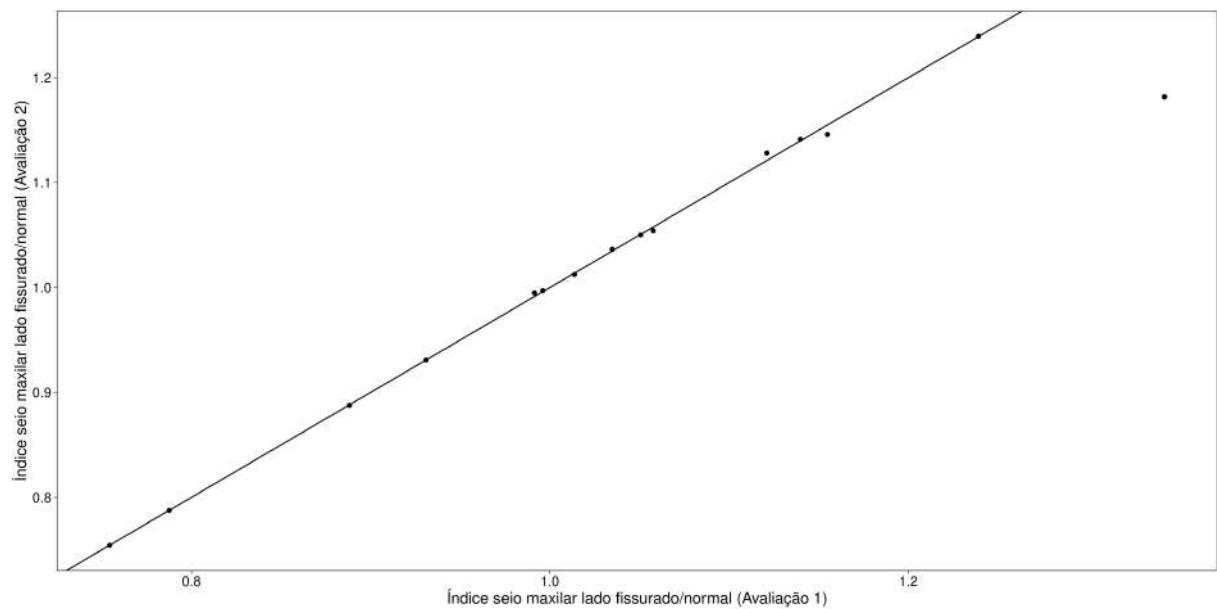


Gráfico 6 - Gráfico de dispersão entre as variáveis do grupo controle, referente à razão volumétrica maxila direita/esquerda, medição 1 e 2 (icc = 0,74; p < 0,001)

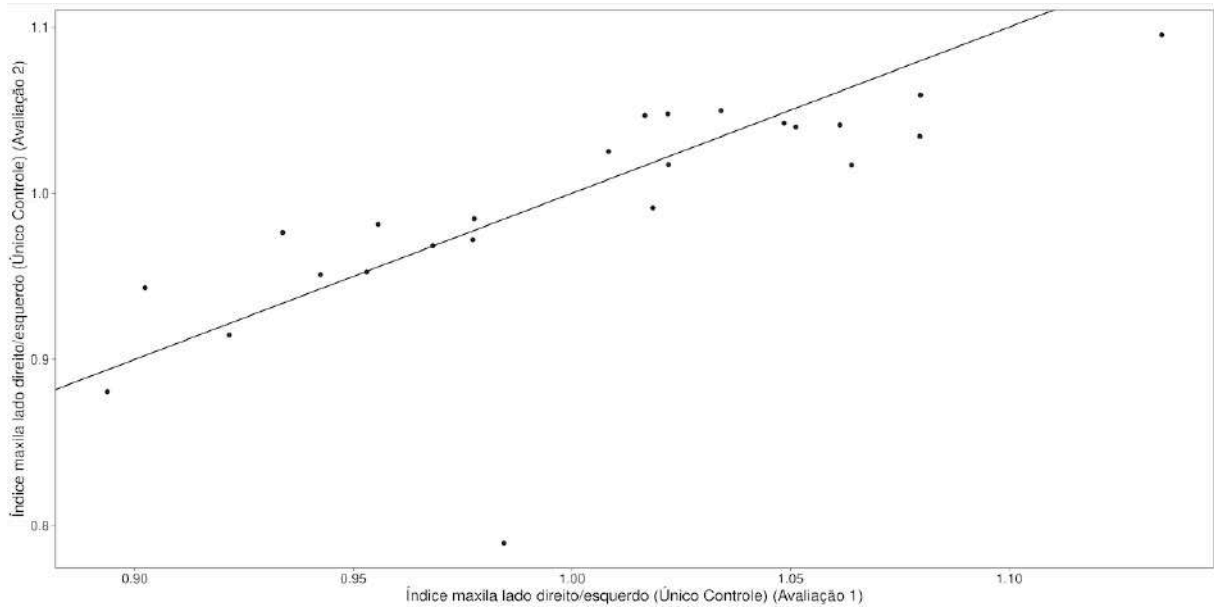
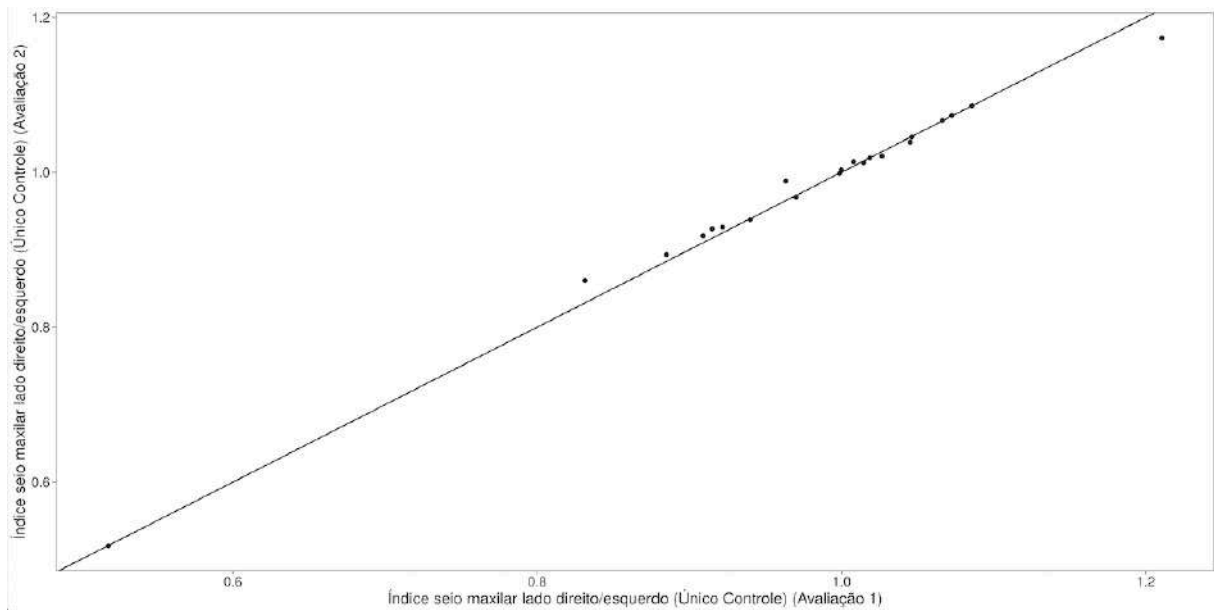


Gráfico 7 - Gráfico de dispersão entre as variáveis do grupo controle, referente à razão volumétrica seio maxilar direito/esquerdo, medição 1 e 2 (icc = 1; p < 0,001)



4.3 ANÁLISE DO GRUPO ESTUDADO EM RELAÇÃO AO GRUPO CONTROLE

Pacientes do grupo caso apresentaram a média de idade, tanto na tomografia pré-EOA, quanto no exame pós-EOA, diferentes da média de idade dos pacientes do grupo controle. A média no tempo pré-EOA foi de 8,2 anos, enquanto a média no tempo pós-EOA foi de 10,6 anos. Já a média de idade dos pacientes do grupo controle foi de 9,1 anos (Gráficos 8 e 9).

Gráfico 8 - Box-plot da variável Idade na TC pré-EOA (caso)/idade única (controle) pela variável grupo

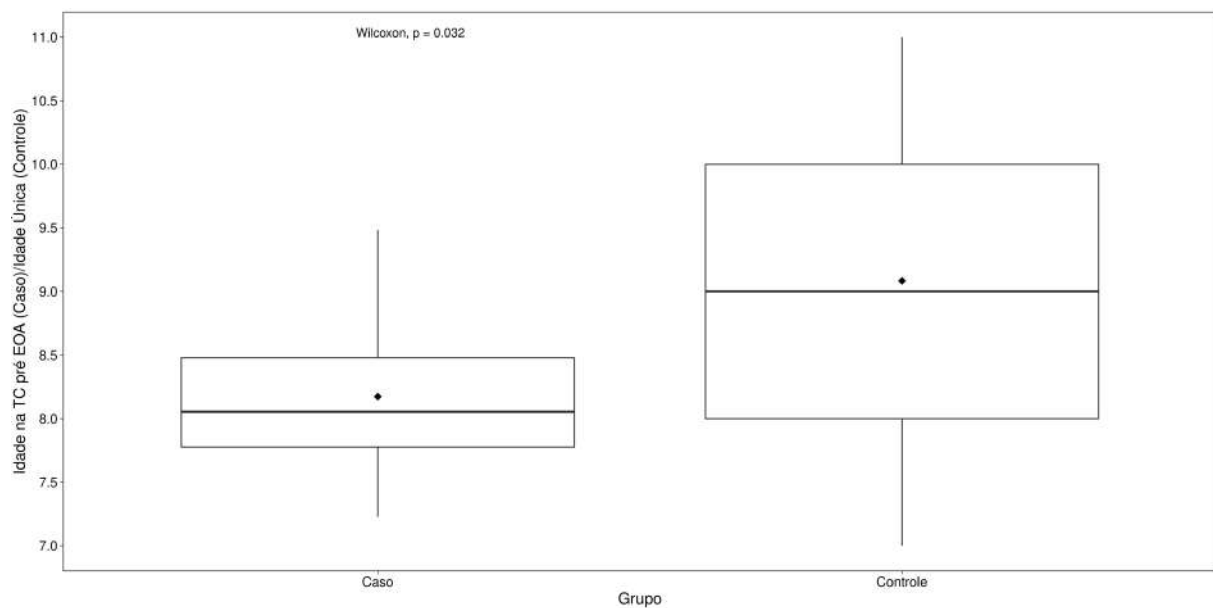
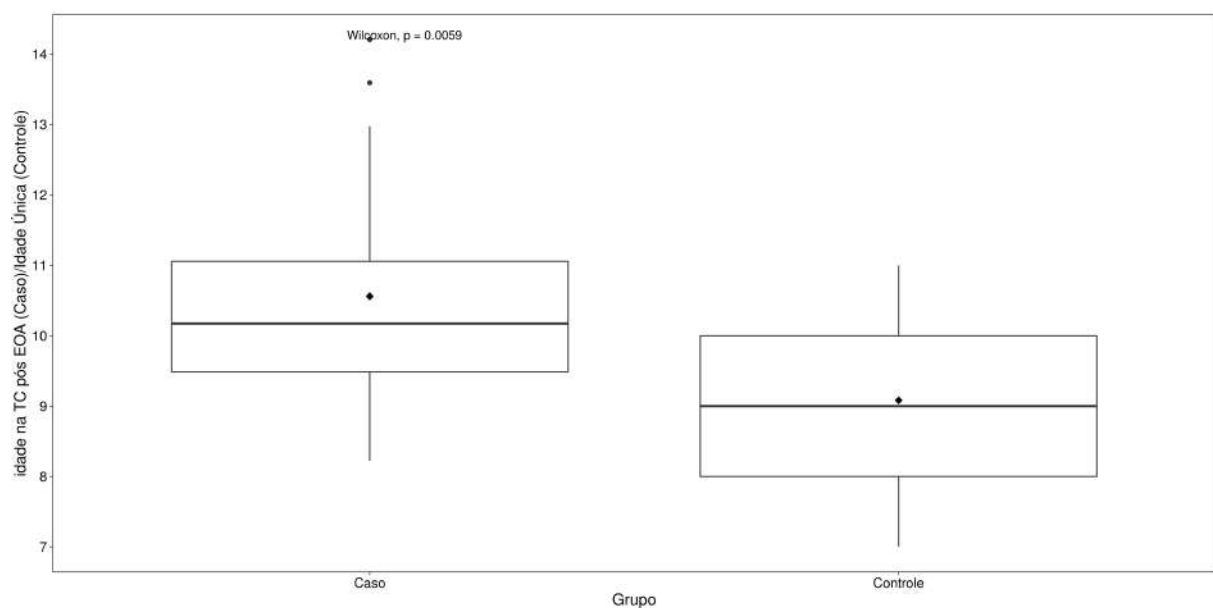
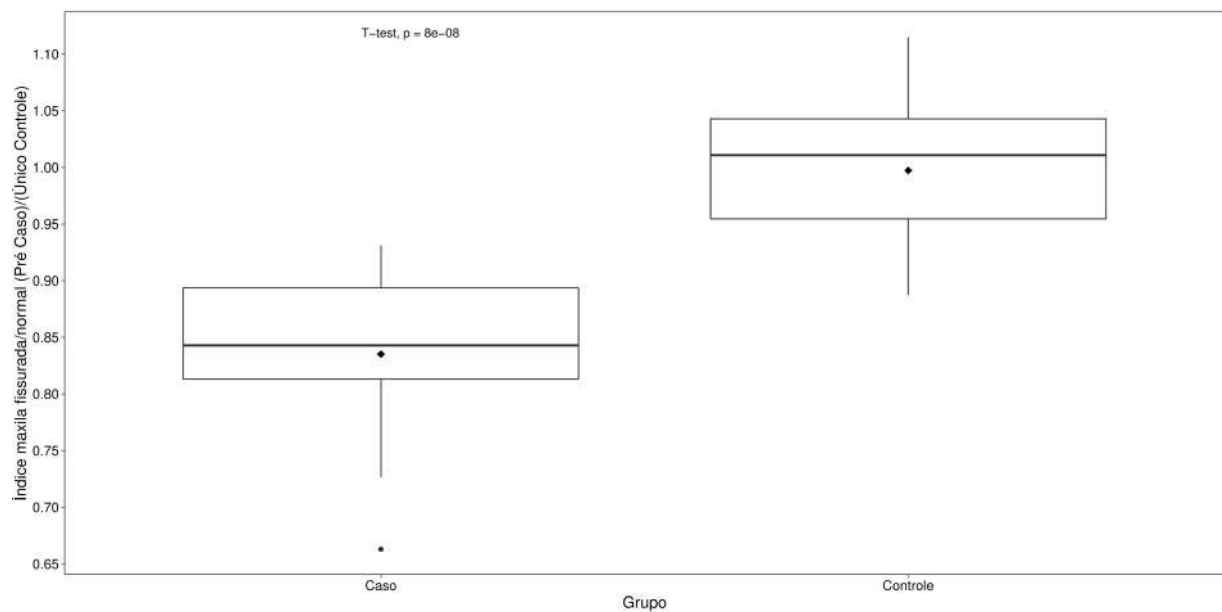


Gráfico 9 - Box-plot da variável idade na TC pós-EOA (caso)/idade única (controle) pela variável grupo



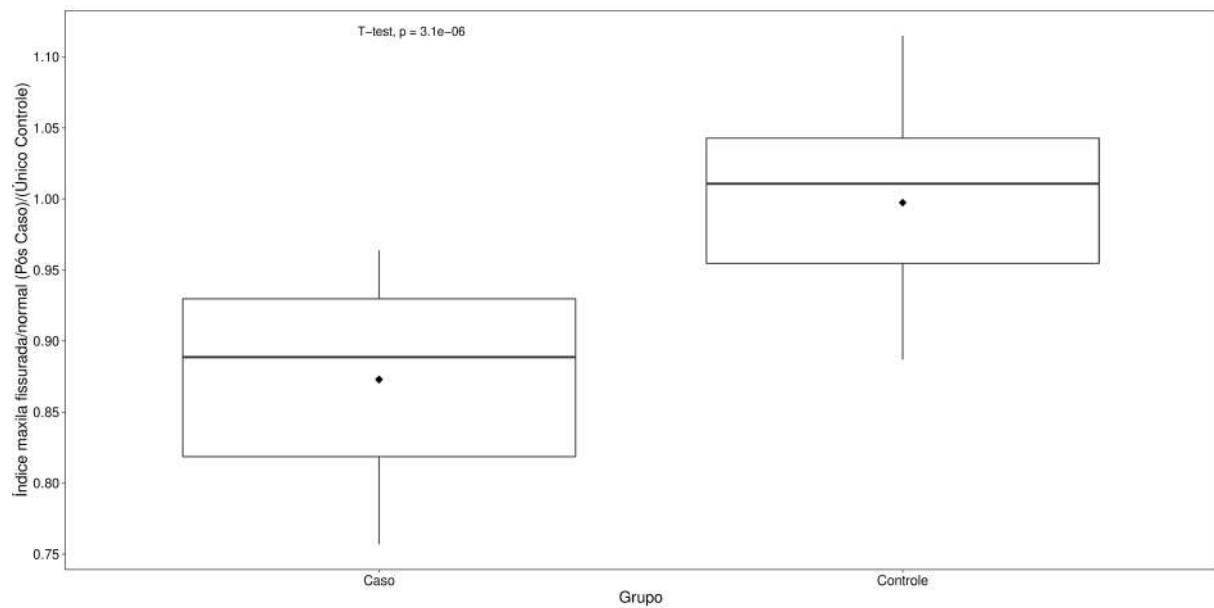
Nas análises de interesse no estudo, demonstrou-se associação estatisticamente significativa entre as razões volumétricas da maxila fissurada/normal nos pacientes pré-EOA e a maxila direita/esquerda dos controles ($p < 0,01$). Nota-se que a média, mediana e quartis do grupo de pacientes é menor do que o grupo sem alterações faciais (Gráfico 10).

Gráfico 10 - Box-plot da variável razão volumétrica da maxila fissurada/normal (pré-EOA) pela variável razão volumétrica da maxila direita/esquerda do grupo controle



Da mesma forma, houve associação estatisticamente significativa entre as razões volumétricas da maxila fissurada/normal nos pacientes pós-EOA e a maxila direita/esquerda dos controles ($p < 0,01$). Os valores da média, mediana e quartis do grupo estudado também foram menores do que o controle (Gráfico 11).

Gráfico 11 - Box-plot da variável razão volumétrica da maxila fissurada/normal (pós-EOA) pela variável razão volumétrica da maxila direita/esquerda do grupo controle



Não houve associação estatisticamente significativa entre as variáveis da razão volumétrica do seio maxilar do grupo estudado nos tempos pré e pós-EOA e a variável da razão do VSM no grupo controle (Gráficos 12 e 13).

Gráfico 12 - Box-plot da variável razão volumétrica do seio maxilar fissurado/normal (pré-EOA) pela variável controle na amostra

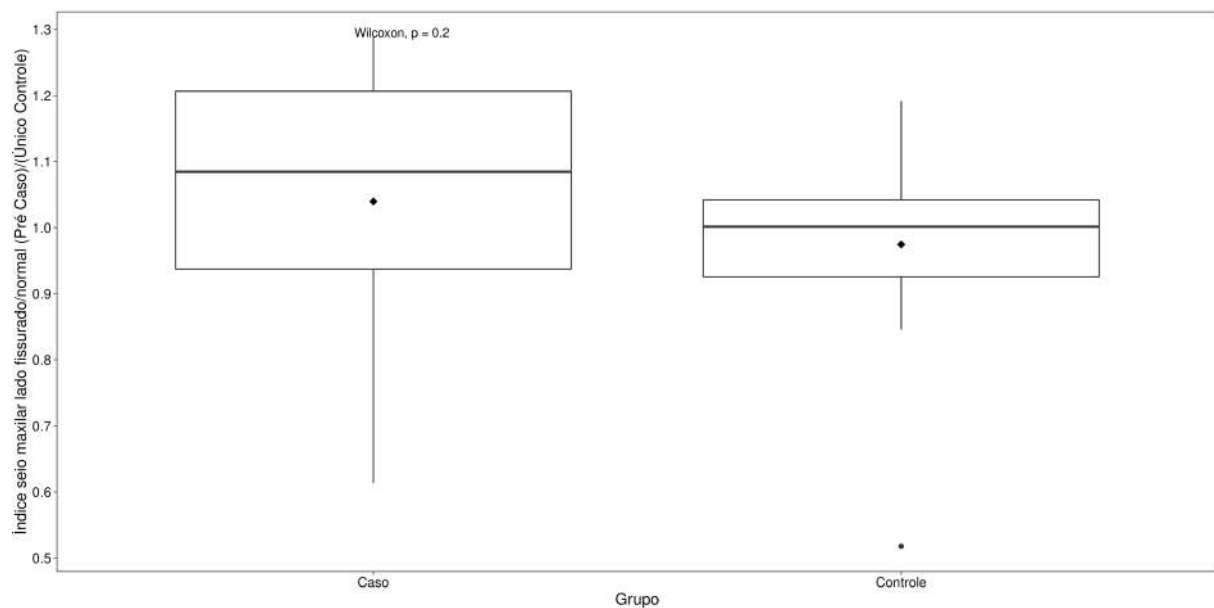
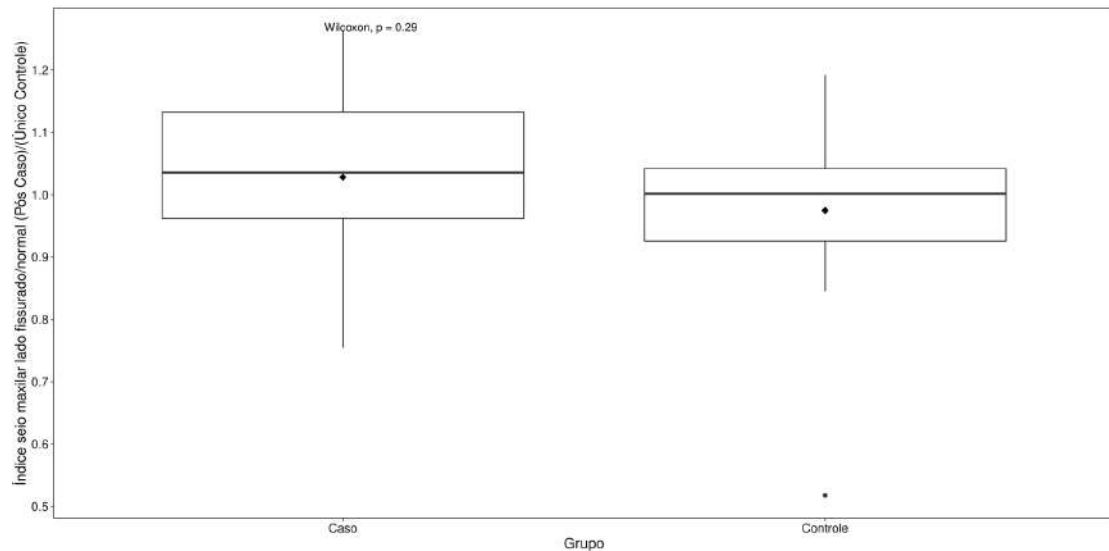


Gráfico 13 - Box-plot da variável razão volumétrica do seio maxilar fissurado/normal (pós-EOA) pela variável controle na amostra



4.4 ANÁLISE DE INTERESSE ENTRE VARIÁVEIS CATEGÓRICAS

Nas análises de interesse das variáveis categóricas, não houve associação estatisticamente significativa entre o escore de Goslon-Yadstick e agenesia dentária (Tabela 8), bem como entre o índice e a amplitude da fenda no pré-operatório (Tabela 9).

Tabela 8 - Frequência das variáveis agenesia dentária e escore de Goslon-Yardstick na amostra (p = 1). p valor obtido pelo teste de Fisher

	2	3	4	Total
Não	2 (22,22%)	4 (44,44%)	3 (33,33%)	9 (60%)
Sim	2 (33,33%)	2 (33,33%)	2 (33,33%)	6 (40%)
Total	4 (26,67%)	6 (40%)	5 (33,33%)	15 (100%)

Tabela 9 - Frequência das variáveis escore de Goslon-Yardstick e tamanho da fenda na amostra (p = 0,56). p valor obtido pelo teste de Fisher

	Ampla	Moderada	Moderada/Pequena	Total
2	2 (50%)	2 (50%)	0 (0%)	4 (26,67%)
3	3 (50%)	3 (50%)	0 (0%)	6 (40%)
4	2 (40%)	1 (20%)	2 (40%)	5 (33,33%)
Total	7 (46,67%)	6 (40%)	2 (13,33%)	15 (100%)

Já referente às variáveis agenesia dentária e amplitude da fenda, percebe-se que 83,33% dos pacientes com dentes ausentes apresentaram fenda ampla no pré-operatório. Dentre os que não possuem agenesia, 55,53% apresentaram fenda moderada. Essa diferença encontra-se no limite da significância estatística (Tabela 10).

Tabela 10 - Frequência das variáveis agenesia dentária e tamanho da fenda na amostra (p = 0,056). p valor obtido pelo teste de Fisher

	Ampla	Moderada	Moderada/Pequena	Total
Não	2 (22,22%)	5 (55,56%)	2 (22,22%)	9 (60%)
Sim	5 (83,33%)	1 (16,67%)	0 (0%)	6 (40%)
Total	7 (46,67%)	6 (40%)	2 (13,33%)	15 (100%)

4.5 ANÁLISE DE INTERESSE ENTRE VARIÁVEIS NUMÉRICAS E CATEGÓRICAS

Não houve correlação estatisticamente significativa entre as razões volumétricas (tanto da maxila normal/fissurada quanto do seio maxilar normal/fissurado) em ambos os tempos (pré e pós-EOA) e a agenesia dentária (Gráficos 14 a 17).

Gráfico 14 - Box-plot da variável razão volumétrica da maxila fissurada/normal (pré-EOA) pela variável dentes ausentes

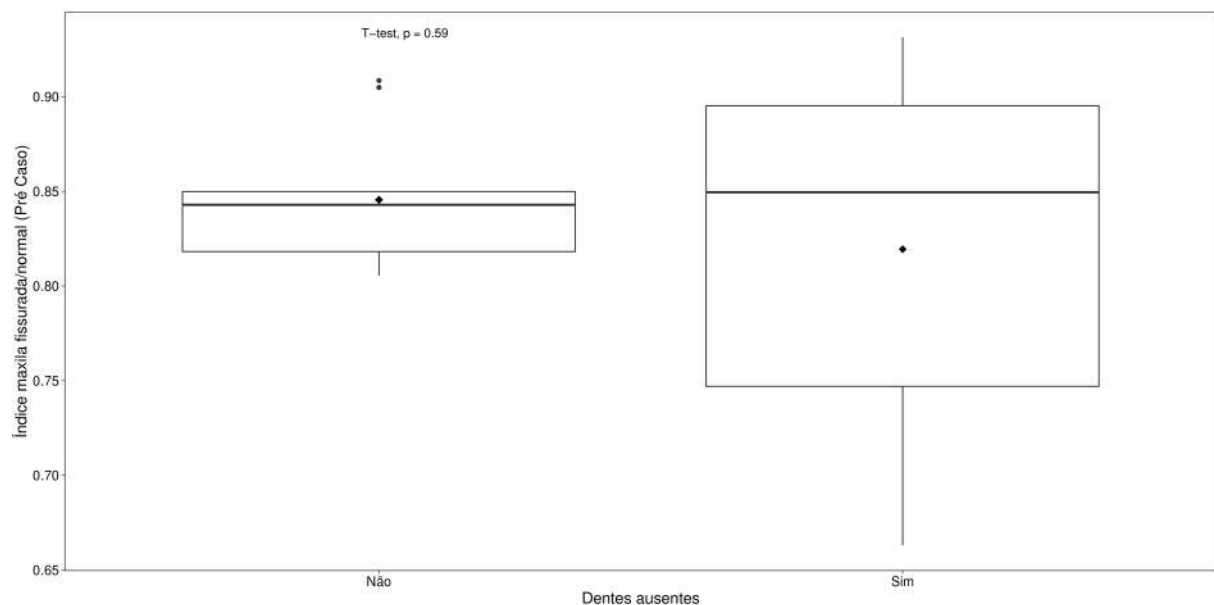


Gráfico 15 - Box-plot da variável razão volumétrica da maxila fissurada/normal (pós-EOA) pela variável dentes ausentes

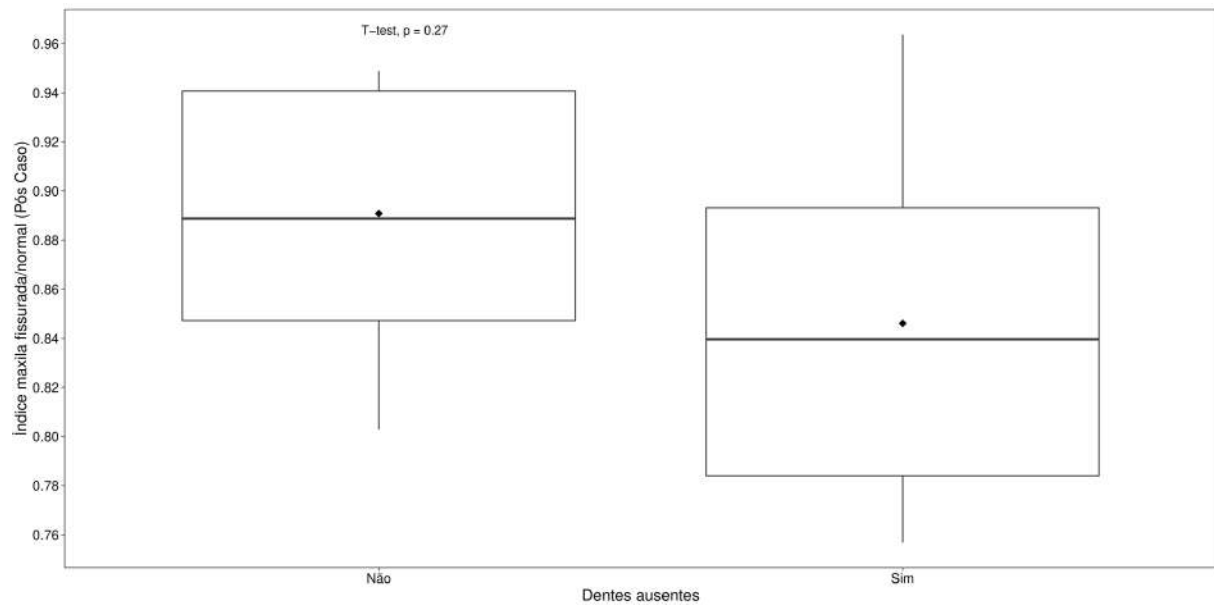


Gráfico 16 - Box-plot da variável razão volumétrica do seio maxilar fissurado/normal (pré-EOA) pela variável dentes ausentes

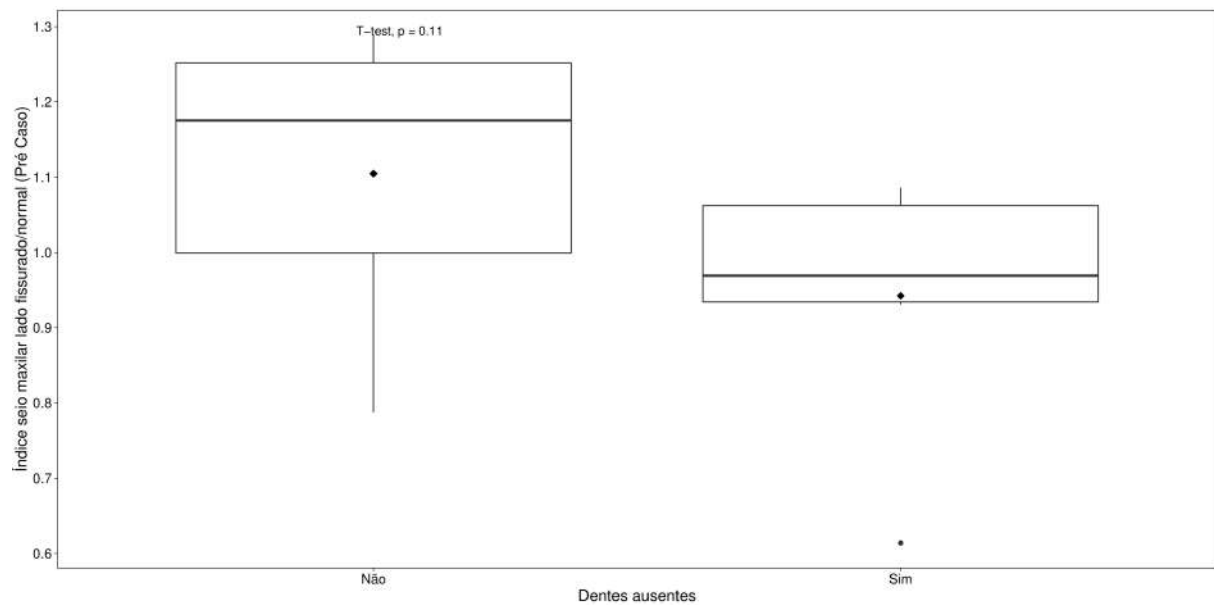
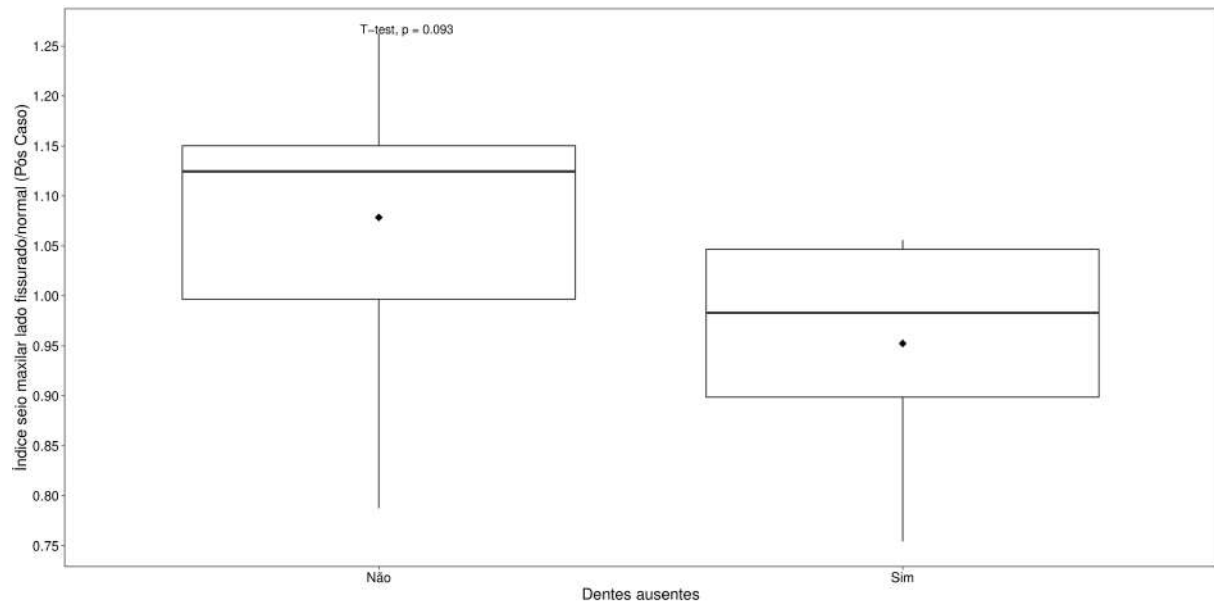
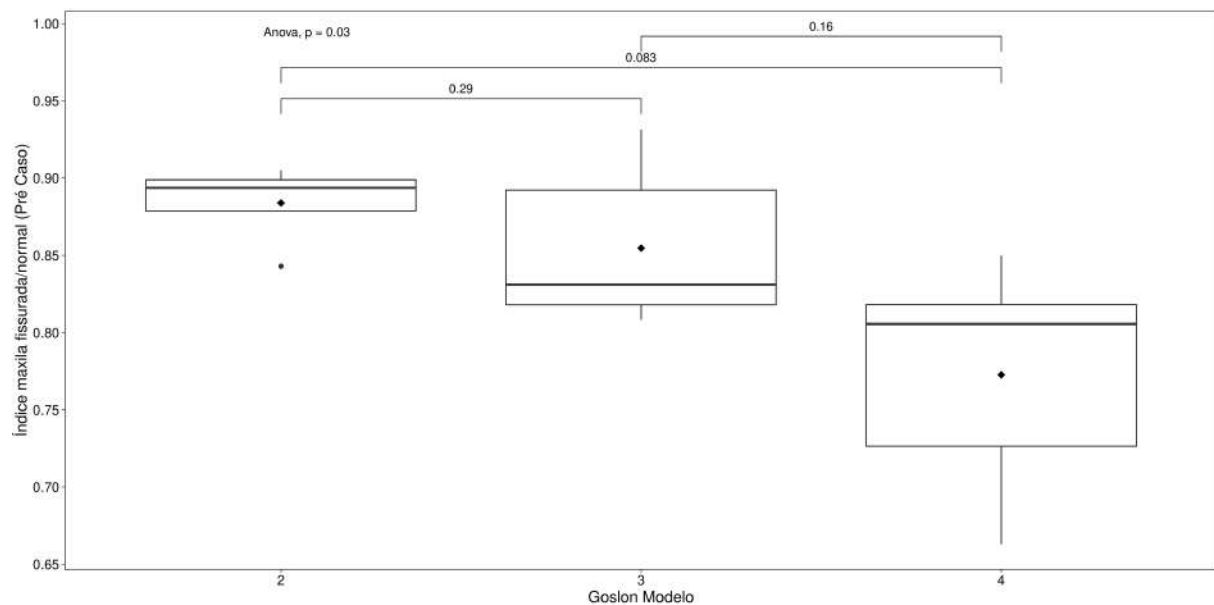


Gráfico 17 - Box-plot da variável razão volumétrica do seio maxilar fissurado/normal (pós EOA) pela variável dentes ausentes



Já quanto ao escore de Goslon-Yardstick e a razão volumétrica maxilar fissurada no tempo pré-EOA, o índice obtido foi progressivamente menor quanto pior a classificação da oclusão. Essa correlação foi estatisticamente significativa (Gráfico 18).

Gráfico 18 - Box-plot da variável razão volumétrica da maxila fissurada/normal (pré-EOA) pela variável escore de Goslon-Yasdstick



Já a correlação entre o escore de Goslon-Yardstick e as outras variáveis numéricas não apresentou significância estatística (Gráficos 19 a 21).

Gráfico 19 - Box-plot da variável razão volumétrica da maxila fissurada/normal (pós EOA) pela variável escore de Goslon-Yardstick

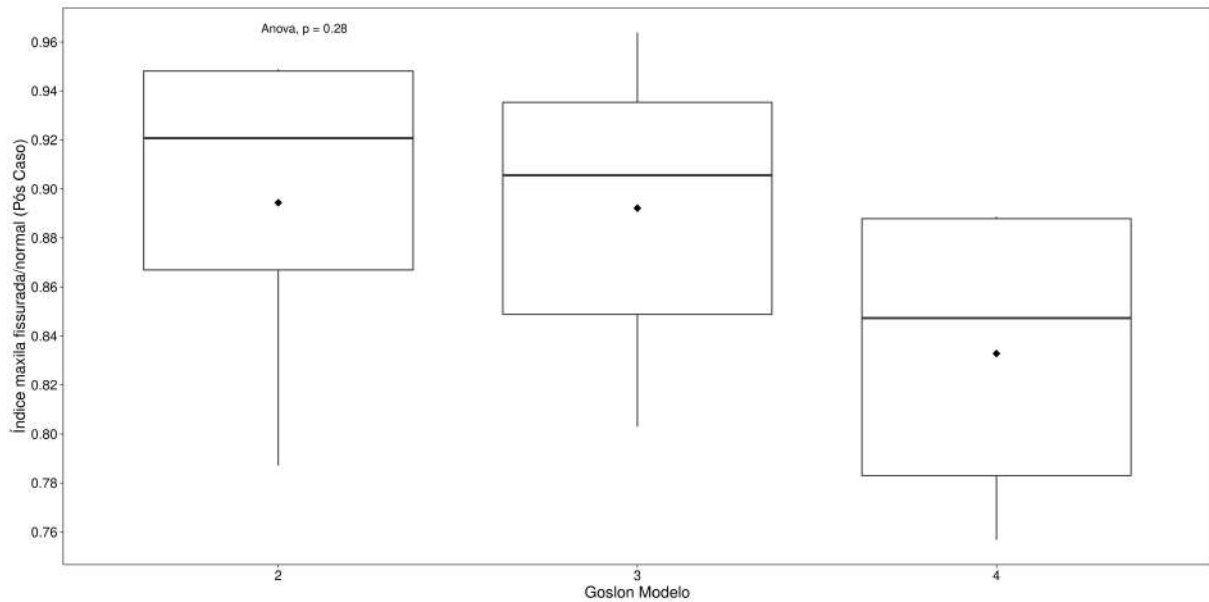


Gráfico 20 - Box-plot da variável razão volumétrica do seio maxilar fissurado/normal (pré-EOA) pela variável escore de Goslon-Yardstick

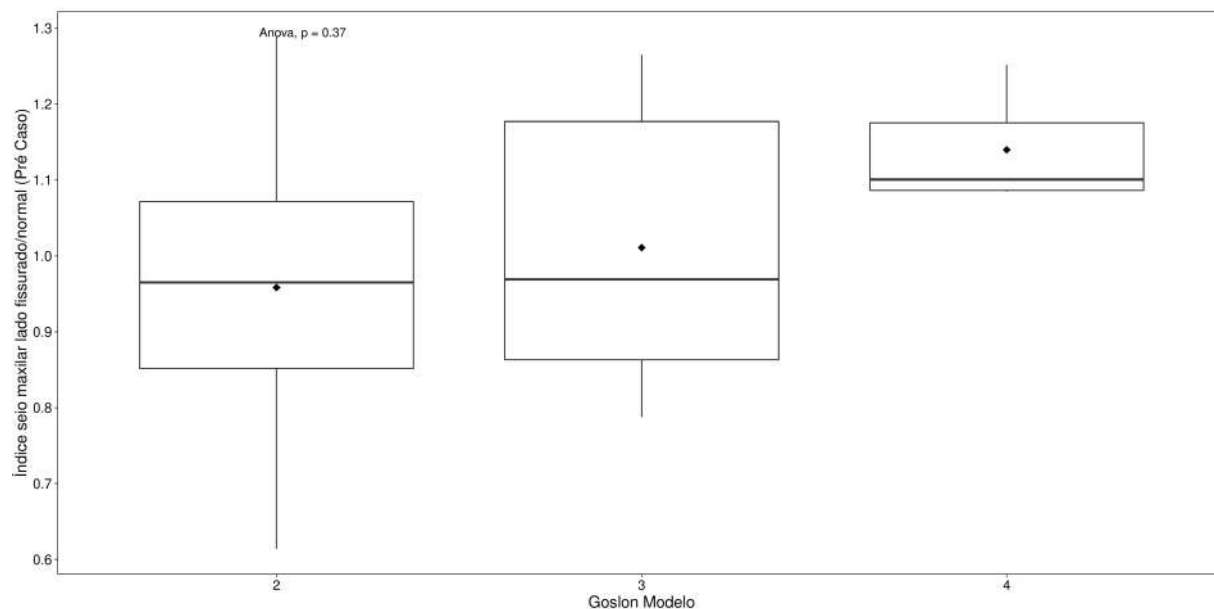
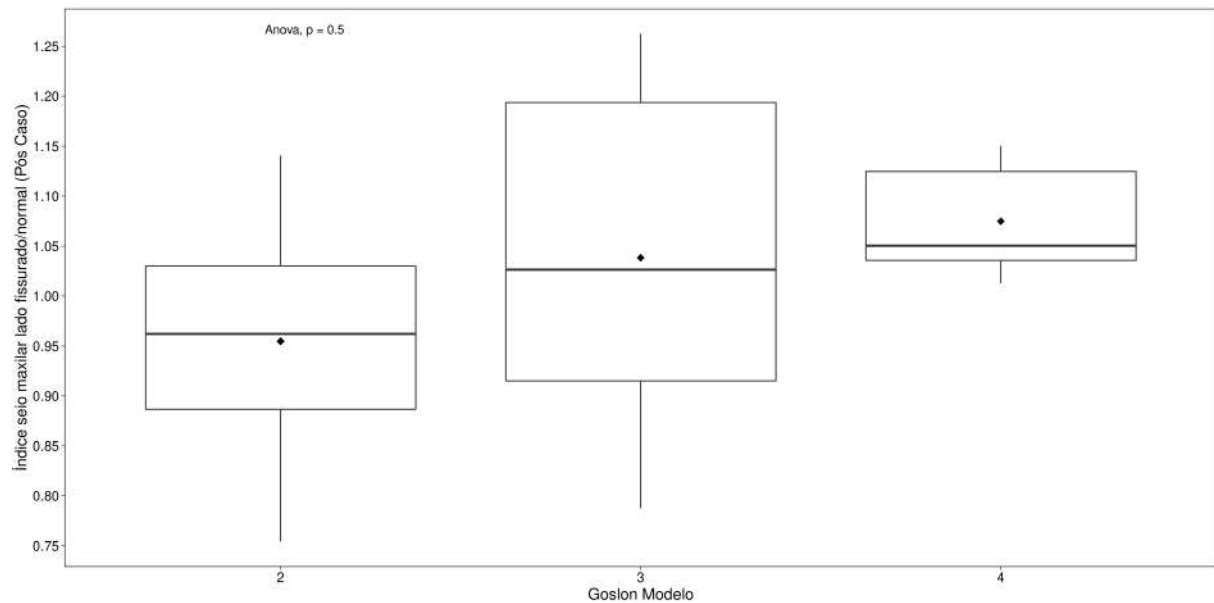


Gráfico 21 - Box-plot da variável razão volumétrica do seio maxilar fissurado/normal (pós-EOA) pela variável escore de Goslon-Yasdstick



Não houve associação estatisticamente significativa entre a amplitude da fenda e as variáveis numéricas (Gráficos 22 a 25).

Gráfico 22 - Box-plot da variável razão volumétrica da maxila fissurada/normal (pré-EOA) pela variável amplitude da fenda

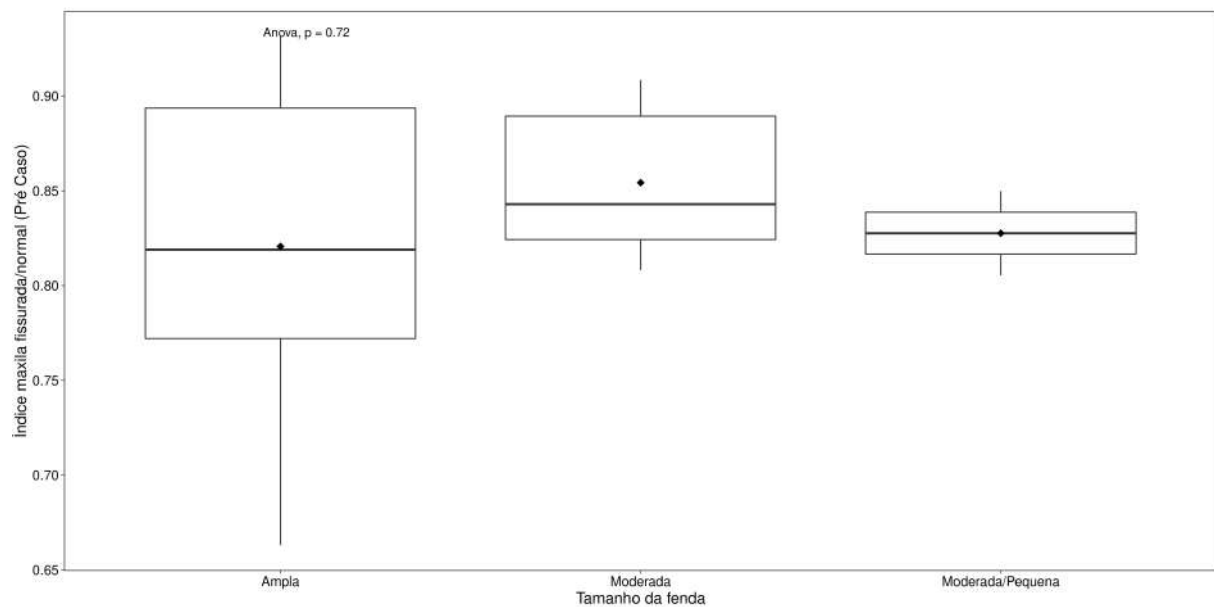


Gráfico 23 - Box-plot da variável razão volumétrica da maxila fissurada/normal (pós-EOA) pela variável amplitude da fenda

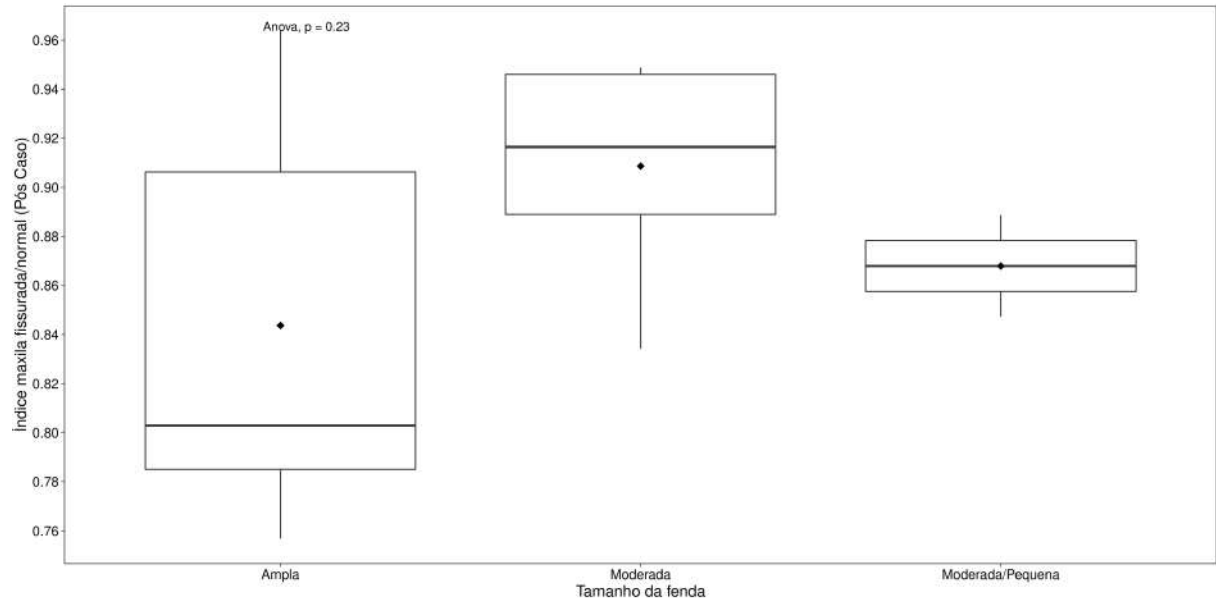


Gráfico 24 - Box-plot da variável razão volumétrica do seio maxilar fissurado/normal (pré-EOA) pela variável amplitude da fenda

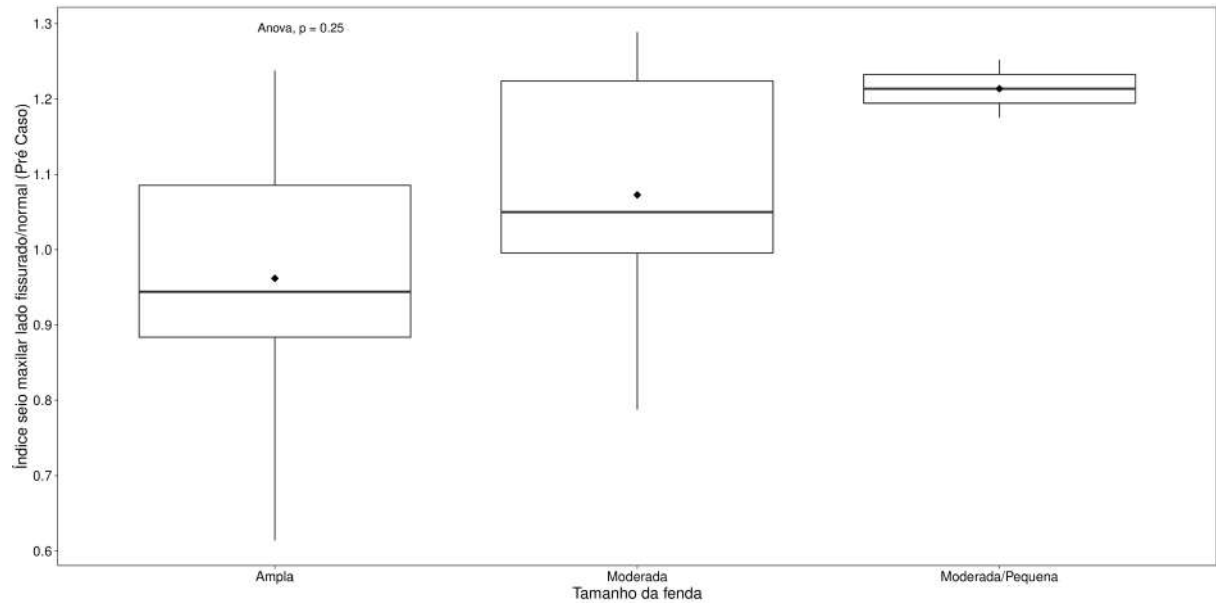
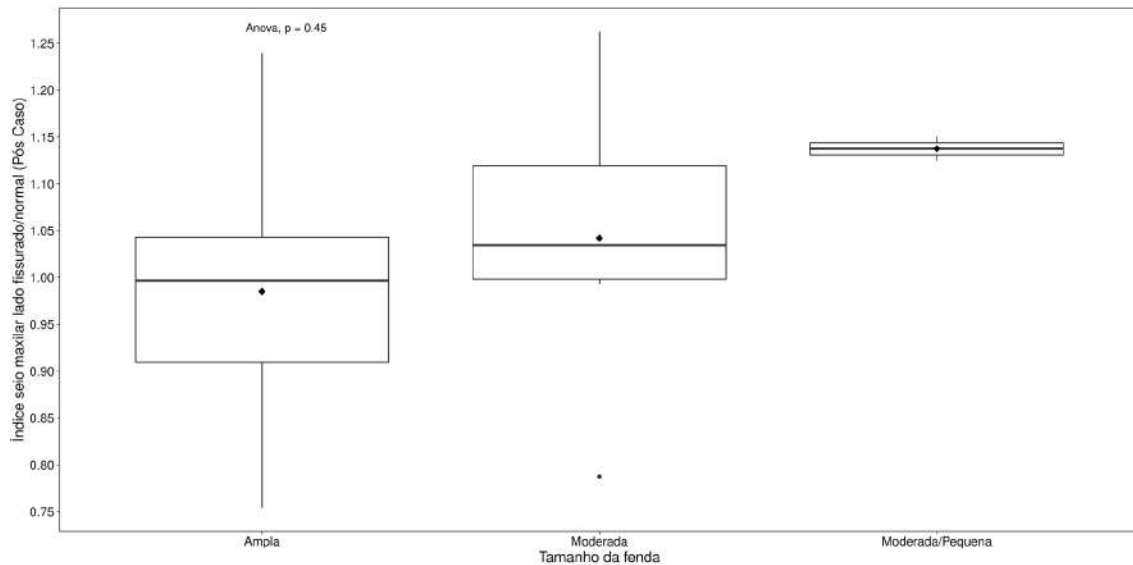


Gráfico 25 - Box-plot da variável razão volumétrica do seio maxilar fissurado/normal (pós-EOA) pela variável amplitude da fenda



Por fim, é observado no gráfico de dispersão, uma relação positiva e estatisticamente significativa entre as variáveis razão volumétrica da maxila fissurada/normal nos tempos pré e pós-operatório (Gráfico 26). A mesma relação foi observada entre as variáveis razão volumétrica seio maxilar fissurado/normal nos tempos pré e pós-EOA (Gráfico 27). Essas relações observadas nos gráficos são confirmadas pelo Coeficiente de Correlação de Pearson. Não houve relação estatisticamente significativa entre demais variáveis do estudo (Gráficos 28 e 29).

Gráfico 26 - Gráfico de dispersão entre as variáveis razão volumétrica da maxila fissurada/normal (pré-EOA) e razão volumétrica da maxila fissurada/normal (pós-EOA). Coeficiente de correlação de Pearson $R = 0,69$, $p = 0,0044$

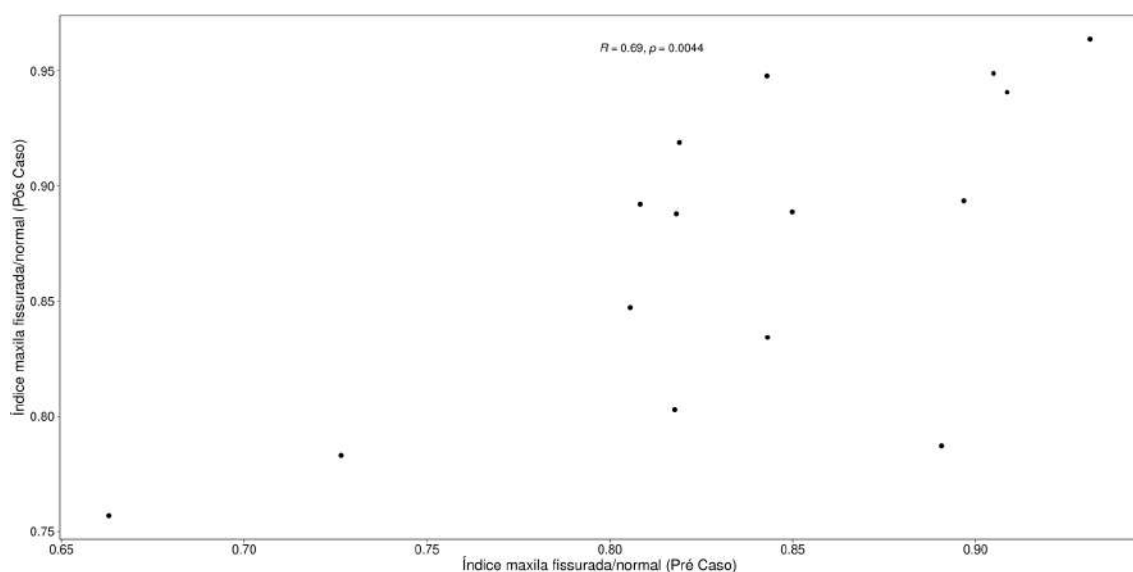


Gráfico 27 - Gráfico de dispersão entre as variáveis razão volumétrica do seio maxilar fissurado/normal (pré-EOA) e razão volumétrica do seio maxilar fissurado/normal (pós-EOA). Coeficiente de correlação de Pearson $R = 0,92$; $p = 1,7e-06$

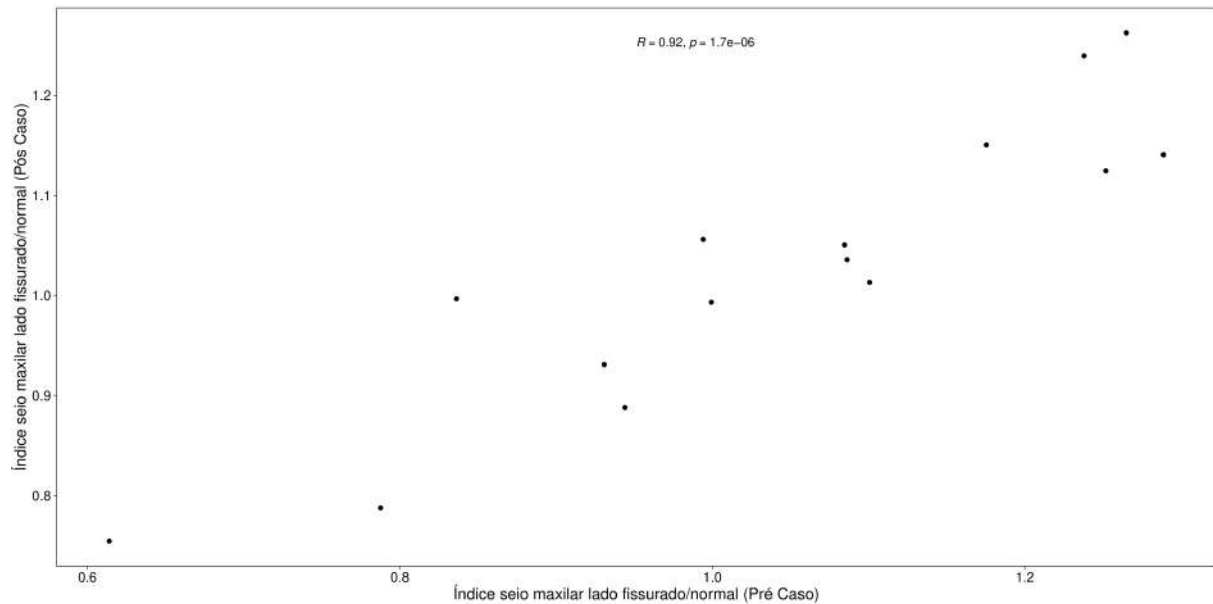


Gráfico 28 - Gráfico de dispersão entre as variáveis razão volumétrica da maxila fissurada/normal (pré-EOA) e razão volumétrica do seio maxilar fissurado/normal (pré-EOA). Coeficiente de correlação de Pearson $R = -0,11$; $p = 0,69$

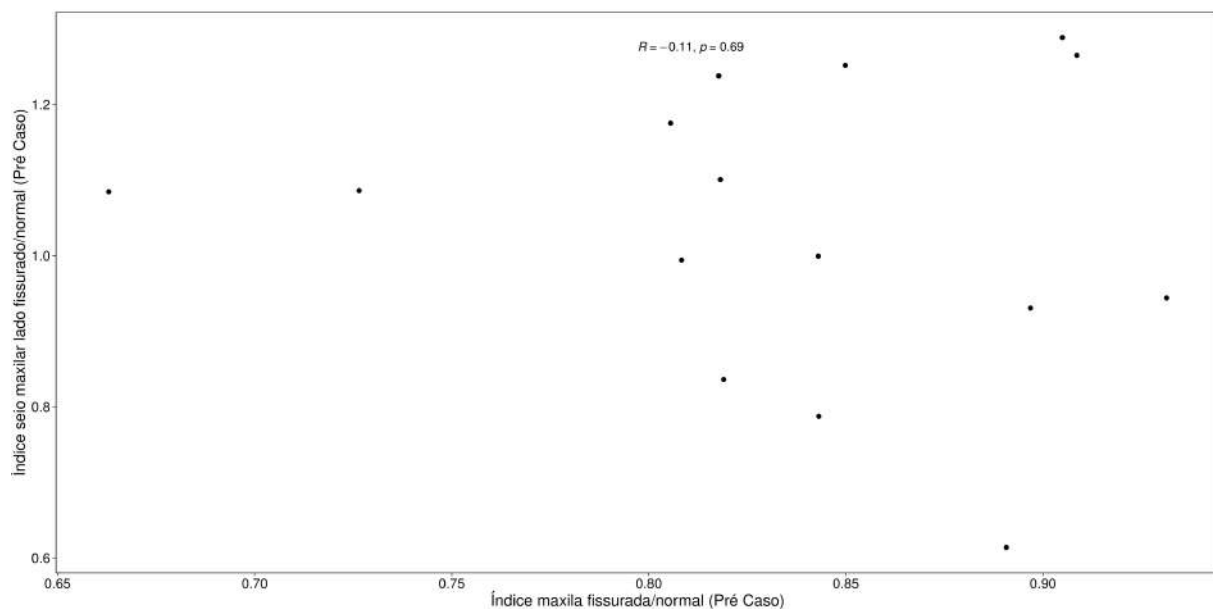
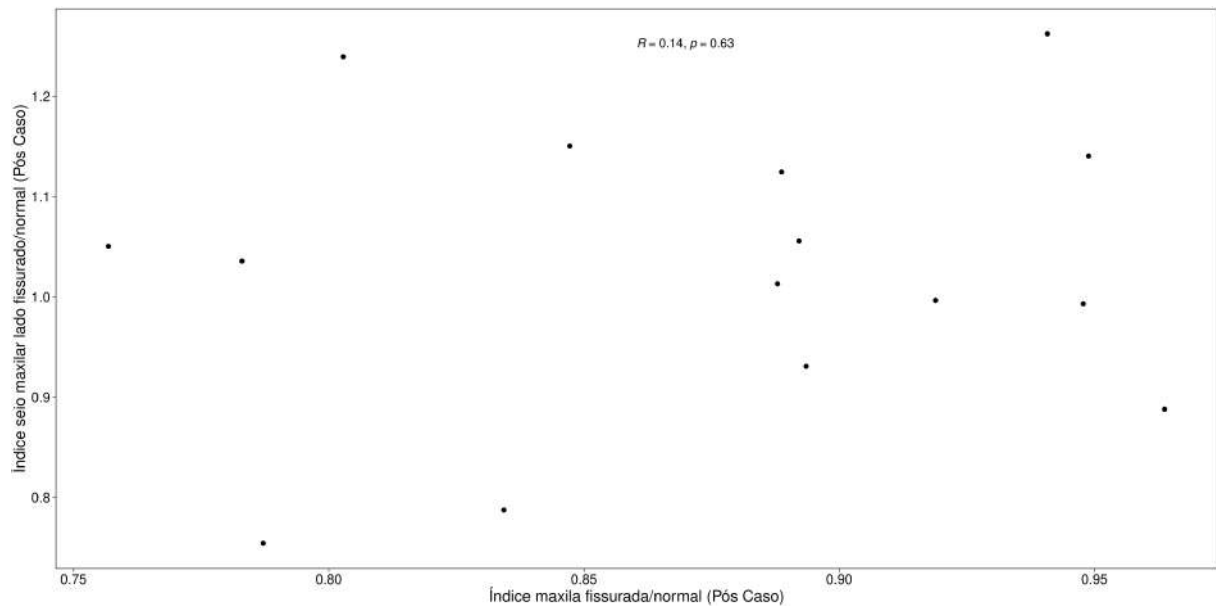


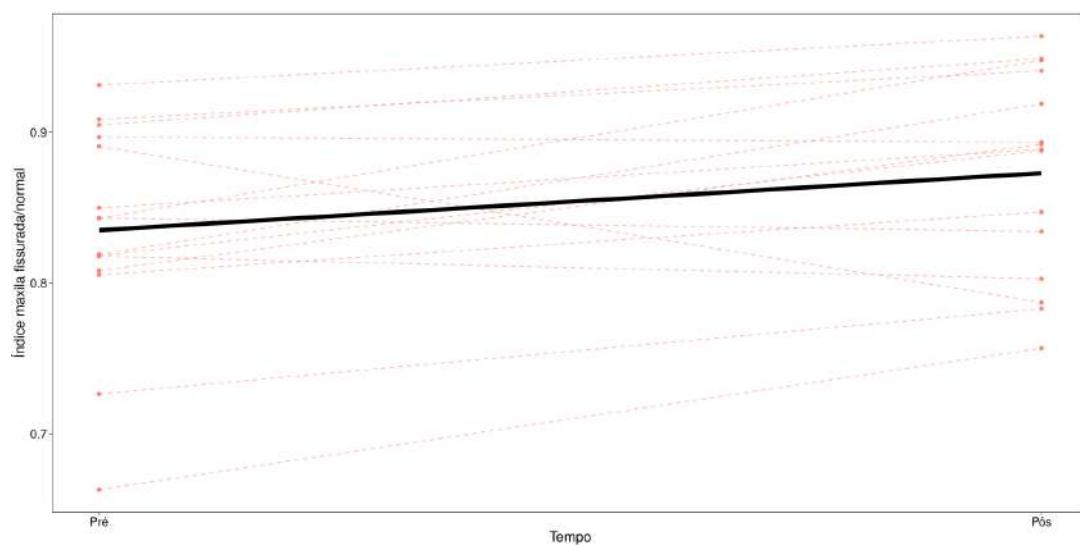
Gráfico 29 - Gráfico de dispersão entre as variáveis razão volumétrica da maxila fissurada/normal (pós-EOA) e razão volumétrica do seio maxilar fissurado/normal (pós-EOA). Coeficiente de correlação de Pearson $R = 0,14$; $p = 0,63$



4.6 IMPACTO DA CIRURGIA

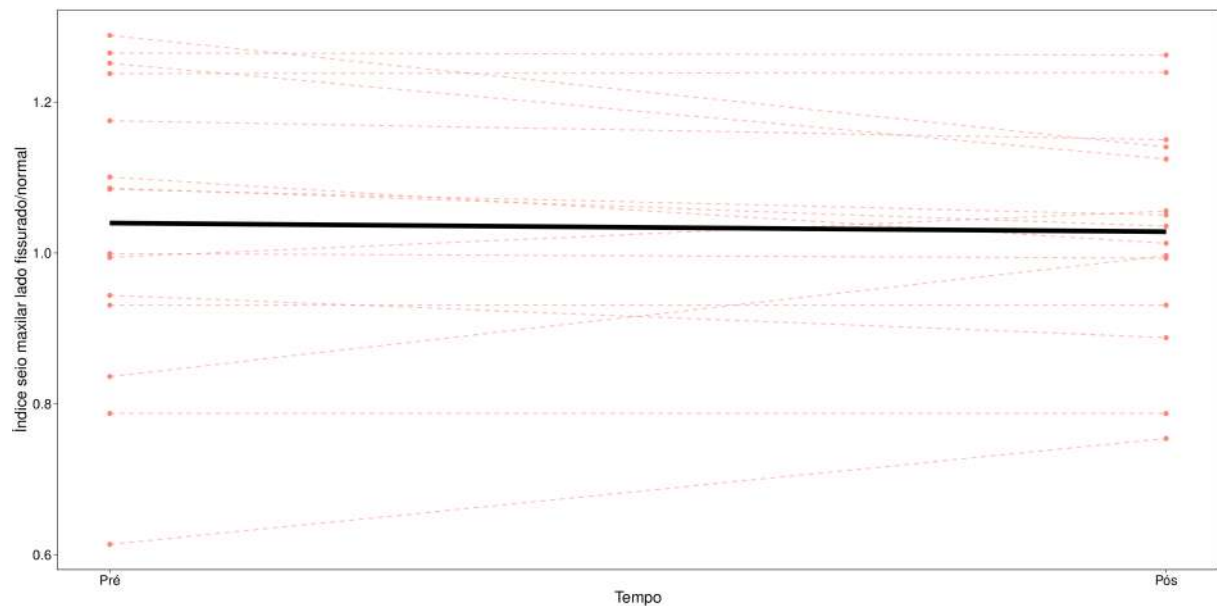
Em relação à razão volumétrica da maxila fissurada, observou-se um aumento, em média, de 0,04 desse índice no pós-operatório quando comparado ao pré (Gráficos 30) (Apêndice A). Essa diferença mostrou-se estatisticamente significativa ($p = 0,018$).

Gráfico 30 - Gráfico de perfil da variável razão volumétrica da maxila fissurada/normal



Não houve diferença estatisticamente significativa da razão volumétrica do seio maxilar fissurado/normal nos tempos pré e pós-EOA ($p = 0,605$) (Gráficos 31) (Apêndice A).

Gráfico 31 - Gráfico de perfil da variável razão volumétrica do seio maxilar fissurado/normal



4.7 SEGUIMENTO PÓS-OPERATÓRIO

Do grupo de pacientes estudados, uma criança foi submetida à repalatoplastia em tempo precoce (aos 4 anos) por fístula. Nenhuma outra reoperação precoce foi realizada. Dois pacientes apresentaram falha de integração do EOA secundário e, destes, um evoluiu com fístula palatal não abordada cirurgicamente.

Abaixo, são apresentados dois pacientes com FLP unilateral completas, com fendas de dimensões pequena (Figuras 7 e 8) e grande (Figuras 9 e 10) e o respectivo seguimento do tratamento realizado.

Figura 7 - Evolução de paciente com FLP transforame unilateral com fenda classificada como pequena e razão volumétrica maxilar média de 0,895



Figura 8 - Foto da evolução tardia do tratamento de paciente com FLP transforame unilateral pequena, após EOA secundário e ortodontia incompleta (abandono pelo paciente)



Figura 9 - Evolução de paciente com FLP transforame unilateral com fenda classificada como ampla e razão volumétrica maxilar média de 0,753



Figura 10 - Foto da evolução tardia do tratamento de paciente com FLP transforame unilateral ampla, após EOA secundário e ortodontia



5 DISCUSSÃO

A cirurgia para correção da fissura labiopalatina é milenar. Sua primeira menção conhecida data dos séculos 4 d.C. ou 5 d.C., em livros de história da Dinastia Chin (*Chin Annals*). Na passagem, é descrita a primeira queiloplastia rudimentar através da incisão e sutura das bordas. O nome do cirurgião, porém, não é mencionado¹¹³. Já a primeira descrição cirúrgica precisa foi a do médico belga Jehan Yperman (1260-1332), que relatou a escarificação das bordas da fissura labial e sua sutura com agulhas triangulares¹¹⁴. Porém, do século 4 até o presente momento, ainda se discute qual o melhor protocolo de tratamento desse tipo de paciente e qual o seu real impacto no paciente fissurado.

O presente estudo foi composto por 15 pacientes, sendo 13 (86,67%) do sexo masculino e apenas 2 (13,33%) do sexo feminino. Apesar do maior acometimento da fissura labiopalatina transforame unilateral em homens na amostra, ela não está de acordo com a proporção de 2:1 apresentada na literatura. Quanto à lateralidade, 10 (66,67%) pacientes da amostra total apresentavam fenda do lado esquerdo e 5 (33,33%) à direita. Esses dados, por outro lado, seguem de acordo com os observados em recentes publicações, em que o lado esquerdo é duas vezes mais comum do que à direita⁴⁴.

A média de idade dos pacientes nas tomografias foi de 8,2 anos no tempo pré-EOA e de 10,6 anos no tempo pós-EOA (com uma diferença média entre a realização dos exames de 2,4 anos, $p < 0,001$). Já no grupo controle, a média de idade foi de 9,1 anos. Esses valores próximos permitem uma correlação confiável entre as variáveis, já que se encontram no final do segundo período de crescimento facial, conforme descrito por Langford⁸².

Além disso, as crianças foram tratadas e operadas em um grande centro de referência nacional, por dois cirurgiões com amplo conhecimento das técnicas e com um protocolo de tratamento bem estabelecido. Metodologia esta que segue em concordância com grandes estudos multicêntricos, seguindo com a premissa de que unidades de tratamento com sistema organizado, centralizado e uniforme são pontos cruciais para melhores resultados a longo prazo^{58,107,115-119}. Ressalta-se que, atualmente, a experiência do cirurgião parece ser a variável mais importante para um resultado final favorável^{54,72}, sobrepondo-se, inclusive, à técnica e ao período da cirurgia primária¹²⁰.

Crianças nascidas com fissuras labiopalatinas transforame unilateral visualmente apresentam uma assimetria facial óbvia, como resultado de suas deformidades congênicas subjacentes^{88,121}. Sabe-se que o estigma desses pacientes

não é apenas limitado aos tecidos moles, mas também vinculado a características do esqueleto subjacente. A deformidade maxilar já foi alvo de investigação intensa durante as últimas décadas, quando os cirurgiões, mesmo que experientes, obtinham resultados subótimos. Muitas ferramentas investigativas foram usadas para avaliar a maxila do paciente fissurado, incluindo a cefalometria, modelos dentários e tomografia¹²². Todas essas modalidades foram úteis em chegar à conclusão que a maxila do paciente com FLP é deficiente. O avanço da imagem tridimensional permitiu uma melhor avaliação quantitativa dessas variações anatômicas, já que a estrutura maxilar é de difícil avaliação pela sua estrutura tridimensional complexa e seu formato irregular. Pode-se assim concluir que, comparado com medidas lineares bidimensionais, o volume representa um melhor índice quantitativo dessa hipoplasia maxilar¹²³. Porém, embora o volume maxilar seja um preditor mais confiável na determinação da deficiência de crescimento^{91,122}, essa avaliação é desafiadora.

Ainda hoje, mesmo com a evolução diagnóstica, o estudo da maxila fissurada ainda apresenta deficiências na literatura, considerando que a grande maioria dos estudos não aborda medidas quantitativas clinicamente relevantes do grau de assimetria em comparação a uma população normal. Não há um consenso atual em como construir uma análise tridimensional válida e reprodutível que possibilite uma avaliação acurada dessa deficiência, dificultada pela complexidade antropométrica desses pacientes.

No presente estudo, optou-se pela realização de uma razão volumétrica entre as hemimaxilas dos pacientes fissurados, com o objetivo de comprovar uma hipoplasia inerente nesse tipo de deformidade. O paciente fissurado apresentou uma razão volumétrica média de 0,84 no tempo pré-EOA e de 0,87 após a enxertia. Essa diferença não foi observada no grupo controle (média da razão entre os lados de 1). As análises comparativas foram estatisticamente significativas. Esses dados estão de acordo com resultados encontrados na literatura^{91,121-123} os quais descrevem uma diminuição significativa do volume da hemimaxila fissurada. Agarwal *et al.*¹²² também realizaram a comparação com um grupo controle, sendo que o lado fissurado apresentou redução significativa dos valores estudados, o que também está em concordância com o presente estudo. Da mesma forma, Patel *et al.*⁸⁸ encontraram diferença significativa da população com FLP transforame unilateral, quando comparada a uma população normal. Já Hierl *et al.*¹²⁴ estudaram a assimetria facial em uma população europeia adulta, sem anomalia craniofacial e descobriram que em

94% das superfícies a assimetria era pequena, inferior a 2 mm (estas são consideradas razoáveis quando variam entre 2 mm e 4 mm)⁸⁸. Para Thiesen *et al.*¹²⁵, o grau de assimetria é considerado razoável quando acima desse valor. Isso comprovaria que a assimetria facial em uma população normal é pequena, o que também está de acordo com os valores observados no grupo controle.

Os resultados encontrados no presente estudo, em concordância com publicações anteriores, comprovam uma hipoplasia maxilar inerente do lado acometido, que não está presente em uma população normal. A base teórica para a assimetria congênita seria que essa malformação resultaria em uma falha desse desenvolvimento ou maturação do processo embrionário, já que a face média e inferior, bem como os processos maxilares e mandibulares, desenvolve-se do processo nasal medial e lateral¹²⁵.

Já do ponto de vista etiológico das alterações presentes no seio maxilar, não há um fator isolado que justificaria as deformidades nesses pacientes. As hipóteses mais aceitas seriam alteração de desenvolvimento embrionário pela presença da fenda, diminuição do fluxo aéreo no lado acometido, ou mesmo fatores nutricionais impactariam no desenvolvimento do seio maxilar. Porém, Smith *et al.*¹²⁶ não revelaram diferença entre os lados fissurado e não fissurado durante o processo de pneumatização primária da maxila, o que refutaria a hipótese embrionária. Koppe *et al.*⁹⁵ descreveram em sua publicação uma correlação positiva significativa entre o volume do seio maxilar e a dimensão craniana externa.

Estudos atuais dessa estrutura em pacientes com FLP transforame unilateral focam principalmente nas diferenças entre os seios maxilares dos lados fissurado e não fissurados, além da sua comparação com grupos controles. Porém, conforme descrito adiante, seus resultados são conflitantes e inconclusivos. Contudo, há poucas publicações que focam na relação morfológica tridimensional do seio maxilar e maxila. Além disso, não há estudos comparativos entre o volume do seio maxilar e as variáveis categóricas como as aqui apresentadas.

A partir da afirmativa de Koppe *et al.*⁹⁵, seria esperado que a morfologia do seio maxilar fosse alterada de forma semelhante que sua maxila. Entretanto, no presente estudo, não houve diferença estatisticamente significativa entre a razão volumétrica do seio maxilar e nenhuma variável de interesse do estudo, indicando que a morfologia do seio não é alterada pela presença do defeito facial, apesar da hipoplasia maxilar do lado acometido. Adicionalmente, a correlação de Pearson positiva e significativa

entre as razões volumétricas dos seios maxilares nos tempos pré e pós-EOA sugere uma validação dos dados numéricos apresentados. Os resultados encontrados estão de acordo com Hikosaka *et al.*¹²⁷, que não encontraram diferença entre o grupo fissurado e o controle. No entanto, nesse estudo foi descrito que o seio maxilar direito do paciente fissurado é sempre maior do que o seio maxilar esquerdo, o que é inconsistente com os demais estudos. Adicionalmente, os presentes achados estão de acordo com Erdur *et al.*⁹⁴, Barbosa *et al.*¹²⁸, Agarwal¹²² e Wang *et al.*¹²³, que, da mesma forma, não encontraram diferença entre os lados. Porém, apesar da concordância de resultado com relação aos lados, Erdur *et al.*⁹⁴ e Barbosa *et al.*¹²⁸, encontraram que volume do seio maxilar do paciente fissurado era significativamente menor do que o grupo controle, que é discordante dos presentes achados. Em contrapartida, Demirtas *et al.*¹²⁹ indicaram que o volume do seio maxilar do lado afetado era significativamente maior do que o do lado normal, mas, da mesma forma que os autores anteriores, concluíram que o volume do seio maxilar dos pacientes estudados era significativamente menor do que o grupo de paciente sem anormalidade. Essas discordâncias na literatura podem ser explicadas pelos diferentes métodos de avaliação e pela escolha dos grupos do estudo. Ademais, outro fator impactante seria as diferenças de idades entre eles, já que é sabido que o seio maxilar pode apresentar um aumento até a terceira década de vida.

Além disso, os problemas de crescimento maxilar no paciente com FLP geralmente são refletidos nos diâmetros verticais, transversos e anteroposteriores da relação oclusal. O escore de Goslon-Yardstick¹¹⁹ é um dos métodos mais comumente utilizados para avaliar essa relação. Desde o início, esse índice mostrou-se uma das ferramentas mais simples e válidas para avaliar o impacto do tratamento primário e desenvolvimento maxilomandibular de crianças com FLP⁸¹. Porém, ele não permite avaliações globais das deformidades faciais, fazendo com que exames complementares sejam necessários para uma análise mais detalhada. Nos resultados deste estudo, 33,33% dos pacientes classificaram-se como Goslon 4, apesar do centro cumprir com os pré-requisitos considerados como favoráveis. Tal achado está em desacordo com literaturas de referência, como o Eurocleft (em que os centros com melhor ranqueamento apresentaram 10% ou menos dos casos nos grupos 4 e 5)⁸⁵, e o Americleft, (onde os melhores escores médios atingidos foram 2,6 e 3,3)⁵⁸. A observação deste índice desfavorável, no entanto, poderia ser justificada, em parte, pela hipoplasia maxilar primária. Dos pacientes avaliados, cinco pacientes

enquadrados no escore 4 de Goslon-Yardstick apresentaram razão volumétrica maxilar média de 77% no tempo pré-EOA e 6 casos foram classificados como escore 3, com média de razão volumétrica maxilar de 85% ($p = 0,03$). Esta análise indica que a hipoplasia maxilar inerente ao paciente com FLP transforame unilateral representaria fator para um prejuízo no crescimento facial, independente da técnica utilizada ou cirurgia. Essa premissa está em desacordo com estudos anteriores publicados por Dogan *et al.*¹³⁰ e Mars *et al.*⁶². Estes relataram em seus respectivos trabalhos que o paciente com FLP transforame unilateral apresenta potencial de crescimento normal e que o reparo do defeito acarretaria em um desenvolvimento anômalo (evidenciado em um estágio tardio de pós-operatório, com o encurtamento maxilar causado pela cicatriz cirúrgica resultante). Porém, os estudos que defendem o padrão de crescimento normal o fizeram por meio de análises bidimensionais e cefalométricas (pelo SNA). Esses estudos, como se sabe, estão propensos a erros por sobreposição e paralaxe. Já para Shetye *et al.*⁶³ e Sibar *et al.*¹³¹ o prejuízo desse desenvolvimento seria atribuído a três fatores: deficiência intrínseca secundária à fissura, inibição do crescimento como resultado da cirurgia corretiva durante a infância precoce e fatores genéticos. Essa premissa justifica os resultados encontrados e aqui apresentados, comprovando uma causa multifatorial para a retrusão maxilar tardia. É importante acrescentar que o paciente que realizou repalatoplastia precoce apresentou índice volumétrico maxilar médio de 93% e escore de Goslon-Yardstick 2, o que está em concordância com a afirmação anterior.

Outro fator vinculado ao baixo escore de Goslon-Yardstick e, conseqüentemente, ao pior prognóstico tardio, seria a agenesia dentária. Dos pacientes avaliados, 6 (40%) não possuíam o incisivo lateral adjacente à fenda, com um escore de Goslon-Yardstick correspondente predominante de 3 e 4. Apesar da impossibilidade de correlação estatística, apenas dois casos com ausência do incisivo lateral apresentaram um escore favorável (2). Uma análise mais detalhada desses casos demonstrou que, dos seis pacientes que apresentaram razão volumétrica maxilar menor que 85%, três apresentaram ausência dentária e escore de Goslon-Yardstick desfavorável (3 e 4). Apenas um caso sem agenesia do incisivo lateral apresentou razão volumétrica de 83%, porém o escore oclusal desse paciente, ainda assim, foi favorável (2). Meazzini *et al.*¹⁰⁷ relataram forte associação entre ausência de incisivos laterais permanentes com retrognatismo maxilar, sugerindo uma deficiência de tecido inerente à ausência de migração das células da crista neural, o que representaria um

fator independente para o baixo potencial de crescimento da face. Já outro trabalho multicêntrico publicado por Rizel *et al.*¹³², não encontrou diferença no desenvolvimento facial entre pacientes fissurados sem agenesia ou com agenesia isolada do incisivo lateral. Nesse mesmo estudo, foi comprovada uma correlação positiva entre um maior número de ausência dentária na maxila ($n \geq 2$) e uma relação oclusal mais desfavorável, com um overjet decrescente.

A agenesia dentária é uma alteração frequente em pacientes fissurados, sendo a mais comum à do incisivo lateral à fenda, ausente em 39% a 52% dos casos. Essa porcentagem é discretamente superior à encontrada na presente casuística, a qual 30% dos pacientes apresentaram a agenesia supracitada, o que pode ser justificado pelo tamanho amostral. Sua etiologia é multifatorial e ainda investigada. Foi sugerido, em estudos anteriores, que o reparo primário da falha afetaria o desenvolvimento intraoral, pela alteração do tecido mesenquimário ou prejuízo do suporte sanguíneo local¹³³. Contudo, avaliações genéticas demonstraram que pais e irmãos de indivíduos com FLP transforame unilateral possuem uma maior incidência de ausência congênita de dentes, quando comparado à população normal. Isso confirmaria a hipótese de componente genético comum entre fissura labiopalatina e anomalias dentárias¹³⁴. Adicionalmente, indivíduos fissurados com agenesia do incisivo lateral próximo à fenda apresentaram uma maior frequência de outras hipodontias, quando comparados à população fissurada sem agenesia. Pode-se, então, supor que a ausência do incisivo lateral estaria mais relacionada ao resultado de uma anomalia genética associada ao desenvolvimento da FLP do que uma consequência ambiental. Foi estabelecida uma associação dessas agenesias com alterações nos genes MSX1 e PAX9. Fatores genéticos comuns para fissuras orais e essas anomalias também foram apresentadas para IRF6, ANKS6 e ERBB2¹³⁵. Portanto, a ausência de dentes laterais seria um indício de hipoplasia tecidual inerente e falta de migração de células da crista neural durante o desenvolvimento. Esses fatores estariam fortemente ligados ao potencial de crescimento facial⁸⁰. Houve uma tendência à significância estatística na correlação entre ausência dentária e amplitude da fenda na análise de interesse, onde 83,33% dos pacientes com fenda ampla no pré-operatório apresentaram ausência do incisivo lateral ($= 0,056$). Porém, não houve correlação estatisticamente significativa entre a agenesia dentária e as razões volumétricas maxilares em ambos os tempos estudados (pré e pós-EOA). Da mesma forma, não houve correlação com o escore de Goslon-Yardstick. Esses resultados possivelmente ocorram pela

porcentagem equilibrada de pacientes com e sem agenesia dentária. Essa hipótese é fortalecida pela associação marginalmente significativa em uma das análises, o que indicaria uma possível correlação em um estudo com um maior número de casos.

Outro fator de interferência no índice de Goslon desfavorável encontrado, seria a amplitude da fenda. Estudos anteriores indicaram que a severidade da fenda é um importante fator prognóstico preditivo do crescimento maxilar em pacientes com FLP transforame unilateral^{136,137}. Krogman *et al.*¹³⁸ e Hsieh *et al.*⁵⁷ relataram, em seus respectivos estudos, que esse prejuízo de desenvolvimento facial depende do tipo e severidade da fenda, ao invés de características sexuais e individuais. Esses achados que associam defeito amplo com o crescimento maxilar pobre possui a implicação clínica de que os resultados poderiam ser antecipados de acordo com o tamanho da falha. Assim, no caso de crianças com FLP amplas, poderiam ser esperados piores resultados tardios⁵⁷. Em contrapartida, Meazzini *et al.*⁸⁰ não encontraram correlação da severidade inicial da fenda com o crescimento maxilar. Essa publicação está em concordância com os resultados obtidos, os quais não houve correlação estatisticamente significativa entre a amplitude da fenda e o escore de Goslon-Yardstick e entre a amplitude e as razões volumétricas em ambos os tempos estudados.

Além dos fatores acima, há um consenso geral de que a cicatriz pós-cirúrgica no palato inibe o crescimento normal da maxila⁸⁰ e, embora advoguem que a palatoplastia von Langenbeck permita uma menor interferência nesse crescimento (pela preservação da adesão anterior, aumentando a vascularização local), isso não foi comprovado em estudos anteriores⁷².

Já quanto ao impacto do EOA secundário no crescimento facial, no presente estudo houve um aumento médio de 0,04 na razão volumétrica maxilar entre o pré e o pós-operatório ($p = 0,018$). Esse aumento, provavelmente está relacionado ao próprio volume ósseo integrado pela enxertia, e não a um aumento volumétrico compensatório, já que uma diferença média de 2 anos de seguimento, durante a dentição mista, não seria suficiente para uma análise desse impacto no desenvolvimento maxilar. De qualquer forma, essa correlação estatisticamente significativa colabora para a confiabilidade dos dados. A interferência do EOA no crescimento facial não é consenso. Alguns autores relatam que seria preferível adiar a enxertia óssea para após os 9 anos de idade^{139,140} e comprovaram seu efeito deletério com o tempo⁷². Seo *et al.*⁷²⁻⁷⁴ demonstraram que o EOA secundário resultou em um distúrbio considerável no desenvolvimento sagital maxilar e na piora do padrão esquelético Classe III. Já outros

autores defendem que o crescimento sagital e transversal da região anterior da maxila é quase completo entre os 8 e 10 anos, antes do estirão puberal, e que a correção do defeito alveolar terá mínimo ou nenhum efeito no seu crescimento sagital¹⁴¹. Esses resultados conflitantes podem ser atribuídos a 2 razões: o uso de amostras muito heterogêneas (sexo, idade e padrão esquelético inicial) e a comparação do crescimento da face média em um tempo único pós-EOA. Horswell *et al.*¹⁴¹ descreveram uma taxa de crescimento similar entre os grupos normal e fissurado entre 9 e 12 anos. Apesar de um crescimento vertical inicial considerável, provocada pela erupção dos dentes permanentes, percebeu-se uma piora progressiva do grupo com deformidade após os 12 anos, alcançando uma maior diferença entre os 15 e 16 anos. Todas as dimensões estudadas nesses pacientes seguiram um padrão similar, mas, no geral, mais atrasado quando comparado ao grupo não fissurado. Esses achados estão também em concordância com o estudo multicêntrico Eurocleft, em que comparações entre indivíduos mais velhos revelam alterações mais notáveis no déficit de crescimento craniofacial, apresentando uma deterioração da proeminência maxilar com a idade, quando comparados ao grupo controle¹⁴². Como informação complementar, Zemmann *et al.*¹⁴³ não observaram crescimento compensatório aos 10 anos de idade.

A assimetria facial resultante do déficit de crescimento maxilar em pacientes fissurados tratados atinge seu pico dos 11 aos 14 anos⁹¹, período correspondente ao estirão do crescimento. As características dessa assimetria foram bem documentadas previamente na literatura. Porém, a vasta maioria dos trabalhos realizados utilizam avaliações esqueléticas bidimensionais através da cefalometria lateral e frontal, limitando a análise para relações sagitais e verticais¹⁴⁴. Esse tipo de avaliação bidimensional mostra-se falho e incompleto para a compreensão da morfologia facial complexa do paciente fissurado. Adicionalmente, associado aos erros de sobreposição e paralaxe, o exame não é um indicador ideal para análise do crescimento maxilar aos 8 anos, já que o posicionamento do ponto A (convencionalmente estabelecido como o ponto localizado na maior concavidade da porção anterior da maxila) é influenciado pela erupção dos incisivos permanentes, podendo deslocá-lo⁵⁴.

Ainda em termos de estrutura esquelética, a maioria das publicações limitam-se à assimetria da região piriforme. Além disso, são pouco abordadas medidas quantitativas clinicamente relevantes do grau de alteração, comparadas a uma população normal¹²⁰.

A avaliação utilizando mídia tridimensional provou-se, em literaturas anteriores, não somente confiável e precisa na identificação, medição de pontos de referência e dimensões, mas esteve em melhor concordância com o escore clínico para o estudo do terço médio da face do que as avaliações bidimensionais⁸⁸. Assim, o avanço da imagem 3D permitiu uma análise quantitativa mais fidedigna dessas variações anatômicas. Adicionalmente, com o advento da tomografia computadorizada com baixa radiação, a cefalometria lateral e frontal puderam ser seguramente substituídas. Outros benefícios incluem a reprodutibilidade e a confiabilidade da captura de imagem¹⁴⁵. Os avanços tecnológicos permitiram, com isso, um monitoramento mensurável de pacientes com FLP transforame unilateral¹⁴⁶.

Portanto, o indivíduo com FLP transforame unilateral apresenta uma anatomia facial complexa, com variáveis múltiplas. Essa complexidade justifica um estudo com metodologia acurada de reconstrução e quantificação tridimensional. Sua assimetria facial deve ser cuidadosamente analisada e considerada tanto no tratamento ortodôntico quanto em programações cirúrgicas corretivas futuras, como as ortognáticas, comuns no seguimento horizontal desse grupo de pacientes.

Entretanto, apesar da metodologia acurada, algumas limitações foram percebidas. A não realização de um seguimento ortodôntico adequado por alguns pacientes do estudo poderia resultar em um viés de avaliação a longo prazo, principalmente nos escores oclusais 3 e 4. A dificuldade no estabelecimento de uma classificação precisa da amplitude da fenda (para diferenciação entre casos moderados limítrofes e leves, ou moderados limítrofes e amplos), a presença de outras variáveis independentes (como as relacionadas ao comprimento do palato no pré-operatório da palatoplastia) e a falta de análise dos fatores hereditários (como retrognatismo maxilar ou prognatismo mandibular familiar), podem interferir no correto diagnóstico da alteração volumétrica e do crescimento facial final.

Adicionalmente, com a evolução tardia (fora do período estudado) e crescimento das crianças avaliadas, foi observada uma alteração no escore de Goslon-Yardstick de alguns casos, principalmente daqueles classificados como índice 4. Essa evolução questiona a premissa de que os pacientes com FLP transforame unilateral com piores escores oclusais não seriam passíveis de correção ortodôntica isolada, estando, invariavelmente, fadados à correção cirúrgica futura.

Além disso, outro fator limitante, até o momento, é o baixo número de casos, o que torna primordial a realização de investigações subsequentes para melhores conclusões clínicas.

6 CONCLUSÕES

- O paciente com FLP unilateral completa apresenta hipoplasia da hemimaxila do lado acometido, que permaneceu no após o EOA.
- O índice volumétrico maxilar do paciente estudado, com FLP unilateral completa, é menor do que o mesmo índice de um grupo controle, com a mesma faixa etária, sem alterações craniofaciais.
- A razão volumétrica maxilar do paciente com FLP unilateral completa é progressivamente menor quanto pior o escore de Goslon-Yardstick.
- O tratamento cirúrgico aumentou o índice volumétrico maxilar do paciente com FLP unilateral completa.
- O índice volumétrico do seio maxilar não apresenta alteração no paciente com FLP transforame unilateral.

REFERÊNCIAS*

* De acordo com Estilo Vancouver.

1. Raposo-Amaral CE, Alonso N. Genetics of Cleft Lip and Cleft Palate: Perspectives on Surgery Management and Outcome. In: Alonso N, editor. *Cleft Lip and Palate Treatment: A Comprehensive Guide*. 1a ed. Springer International Publishing AG; 2018. p. 25–35.
2. Jugessur A, Farlie PG, Kilpatrick N. The genetics of isolated orofacial clefts: from genotypes to subphenotypes. *Oral Dis*. 2009 Oct;15(7):437–53.
3. Derijcke A, Eerens A, Carels C. The incidence of oral clefts: a review. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1996 Dec;34(6):488–94.
4. World Health Organization. International Collaborative Research on Craniofacial Anomalies [Internet]. [cited 2020 Sep 26]. Available from: <https://www.who.int/genomics/anomalies/en/#:~:text=Collectively%2C they affect a significant,geographic areas or ethnic groupings.>
5. McQueen KAK, Ozgediz D, Riviello R, Hsia RY, Jayaraman S, Sullivan SR, et al. Essential surgery: Integral to the right to health. *Health Hum Rights*. 2010 Jun;12(1):137–52.
6. Mock C, Cherian M, Juillard C, Donkor P, Bickler S, Jamison D, et al. Developing priorities for addressing surgical conditions globally: furthering the link between surgery and public health policy. *World J Surg*. 2010 Mar;34(3):381–5.
7. Genisca AE, Frías JL, Broussard CS, Honein MA, Lammer EJ, Moore CA, et al. Orofacial clefts in the National Birth Defects Prevention Study, 1997-2004. *Am J Med Genet A*. 2009 Jun;149A(6):1149–58.
8. Luquetti DV, Koifman RJ. Quality of reporting on birth defects in birth certificates: case study from a Brazilian reference hospital. *Cad Saude Publica*. 2009 Aug;25(8):1721–31.
9. Salari N, Darvishi N, Heydari M, Bokaei S, Darvishi F, Mohammadi M. Global prevalence of cleft palate, cleft lip and cleft palate and lip: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2022 Apr;123(2):110–20.
10. Rodrigues K, Sena MF de, Roncalli AG, Ferreira MAF. Prevalence of orofacial clefts and social factors in Brazil. *Braz Oral Res*. 2009;23(1):38–42.
11. Mitchell LE, Beaty TH, Lidral AC, Munger RG, Murray JC, Saal HM, et al. Guidelines for the design and analysis of studies on nonsyndromic cleft lip and cleft palate in humans: summary report from a Workshop of the International Consortium for Oral Clefts Genetics. *Cleft Palate Craniofac J*. 2002 Jan;39(1):93–100.
12. Gil-da-Silva-Lopes VL, Xavier AC, Klein-Antunes D, Ferreira ACRG, Tonocchi R, Fett-Conte AC, et al. Feeding Infants With Cleft Lip and/or Palate in Brazil: Suggestions to Improve Health Policy and Research. *Cleft Palate Craniofac J*. 2013 Sep;50(5):577–90.

13. Woo AS. Evidence-Based Medicine: Cleft Palate. *Plast Reconstr Surg*. 2017 Jan;139(1):191e–203e.
14. Tolarová MM, Cervenka J. Classification and birth prevalence of orofacial clefts. *Am J Med Genet*. 1998 Jan;75(2):126–37.
15. Carlson JC, Anand D, Butali A, Buxo CJ, Christensen K, Deleyiannis F, et al. A systematic genetic analysis and visualization of phenotypic heterogeneity among orofacial cleft GWAS signals. *Genet Epidemiol*. 2019 Sep;43(6):704–16.
16. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet*. 2011 Mar;12(3):167–78.
17. Mukhopadhyay N, Feingold E, Moreno-Urbe L, Wehby G, Valencia-Ramirez LC, Muñeton CPR, et al. Genome-Wide Association Study of Non-syndromic Orofacial Clefts in a Multiethnic Sample of Families and Controls Identifies Novel Regions. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:621482.
18. Mangold E, Ludwig KU, Nöthen MM. Breakthroughs in the genetics of orofacial clefting. *Trends Mol Med*. 2011 Dec;17(12):725–33.
19. Mangold E, Ludwig KU, Birnbaum S, Baluardo C, Ferrian M, Herms S, et al. Genome-wide association study identifies two susceptibility loci for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Nat Genet*. 2010 Jan;42(1):24–6.
20. Birnbaum S, Ludwig KU, Reutter H, Herms S, Steffens M, Rubini M, et al. Key susceptibility locus for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate on chromosome 8q24. *Nat Genet*. 2009 Apr;41(4):473–7.
21. Attanasio C, Nord AS, Zhu Y, Blow MJ, Li Z, Liberton DK, et al. Fine tuning of craniofacial morphology by distant-acting enhancers. *Science*. 2013 Oct;342(6157):1241006.
22. Kelly D, O'Dowd T, Reulbach U. Use of folic acid supplements and risk of cleft lip and palate in infants: a population-based cohort study. *Br J Gen Pract*. 2012 Jul;62(600):e466-72.
23. Butali A, Little J, Chevrier C, Cordier S, Steegers-Theunissen R, Jugessur A, et al. Folic acid supplementation use and the MTHFR C677T polymorphism in orofacial clefts etiology: An individual participant data pooled-analysis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013 Aug;97(8):509–14.
24. Gunnerbeck A, Edstedt Bonamy AK, Wikström AK, Granath F, Wickström R, Cnattingius S. Maternal snuff use and smoking and the risk of oral cleft malformations--a population-based cohort study. *PLoS One*. 2014;9(1):e84715.

25. Honein MA, Devine O, Grosse SD, Reefhuis J. Prevention of orofacial clefts caused by smoking: implications of the Surgeon General's report. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014 Nov;100(11):822–5.
26. Molina-Solana R, Yáñez-Vico RM, Iglesias-Linares A, Mendoza-Mendoza A, Solano-Reina E. Current concepts on the effect of environmental factors on cleft lip and palate. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Feb;42(2):177–84.
27. Holmes LB, Hernandez-Diaz S. Newer anticonvulsants: lamotrigine, topiramate and gabapentin. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012 Aug;94(8):599–606.
28. Hernandez-Diaz S. Evidence accumulates on the association between topiramate use early in pregnancy and the risk of oral clefts. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014 Oct;23(10):1026–8.
29. Margulis A V, Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Mittleman MA, Glynn RJ, et al. Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Nov;207(5):405.e1-7.
30. Mines D, Tennis P, Curkendall SM, Li DK, Peterson C, Andrews EB, et al. Topiramate use in pregnancy and the birth prevalence of oral clefts. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014 Oct;23(10):1017–25.
31. Lin KJ, Mitchell AA, Yau WP, Louik C, Hernández-Díaz S. Maternal exposure to amoxicillin and the risk of oral clefts. *Epidemiology*. 2012 Sep;23(5):699–705.
32. Wehby GL, Murray JC. Folic acid and orofacial clefts: a review of the evidence. *Oral Dis*. 2010 Jan;16(1):11–9.
33. Skuladottir H, Wilcox AJ, Ma C, Lammer EJ, Rasmussen SA, Werler MM, et al. Corticosteroid use and risk of orofacial clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014 Jun;100(6):499–506.
34. Bay Bjørn AM, Ehrenstein V, Hundborg HH, Nohr EA, Sørensen HT, Nørgaard M. Use of corticosteroids in early pregnancy is not associated with risk of oral clefts and other congenital malformations in offspring. *Am J Ther*. 2014;21(2):73–80.
35. Maarse W, Rozendaal AM, Pajkrt E, Vermeij-Keers C, Mink van der Molen AB, van den Boogaard MJH. A systematic review of associated structural and chromosomal defects in oral clefts: when is prenatal genetic analysis indicated? *J Med Genet*. 2012 Aug;49(8):490–8.
36. Amstalden-Mendes LG, Xavier AC, Antunes DK, Ferreira ACRG, Tonocchi R, Fett-Conte AC, et al. Time of diagnosis of oral clefts: a multicenter study. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(3):225–30.
37. Garcez LW, Giugliani ERJ. Population-based study on the practice of breastfeeding in children born with cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J*. 2005 Nov;42(6):687–93.

38. Milerad J, Larson O, Hagberg C, Ideberg M. Associated malformations in infants with cleft lip and palate: a prospective, population-based study. *Pediatrics*. 1997 Aug;100(2 Pt 1):180–6.
39. Rittler M, Cosentino V, López-Camelo JS, Murray JC, Wehby G, Castilla EE. Associated anomalies among infants with oral clefts at birth and during a 1-year follow-up. *Am J Med Genet A*. 2011 Jul;155A(7):1588–96.
40. Fontes MÍB, Almeida LN, de Oliveira Reis Junior G, Filho JIV, Dos Santos KM, Dos Anjos FS, et al. Local strategies to address health needs of individuals with orofacial clefts in Alagoas, Brazil. *Cleft Palate Craniofac J*. 2013 Jul;50(4):424–31.
41. Wyszynski DF, Sárközi A, Czeizel AE. Oral clefts with associated anomalies: methodological issues. *Cleft Palate Craniofac J*. 2006 Jan;43(1):1–6.
42. EA W. The orofacial examination: normal and abnormal findings. In: Wyszynski D, editor. *Cleft Lip and Palate From Origin to Treatment*. New York: Oxford University Press; 2002. p. 43–6.
43. Saal HM. Prenatal diagnosis: when the clinician disagrees with the patient's decision. *Cleft Palate Craniofac J*. 2002 Mar;39(2):174–8.
44. Freitas JA de S, Dalben G da S, Santamaria MJ, Freitas PZ. Current data on the characterization of oral clefts in Brazil. *Braz Oral Res*. 2004;18(2):128–33.
45. Cassell CH, Strassle P, Mendez DD, Lee KA, Krohmer A, Meyer RE, et al. Barriers to care for children with orofacial clefts in North Carolina. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014 Nov;100(11):837–47.
46. Semer NB, Sullivan SR, Meara JG. Plastic surgery and global health: how plastic surgery impacts the global burden of surgical disease. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010 Aug;63(8):1244–8.
47. Poenaru D, Lin D, Corlew S. Economic Valuation of the Global Burden of Cleft Disease Averted by a Large Cleft Charity. *World J Surg*. 2016 May;40(5):1053–9.
48. Patel PB, Hoyler M, Maine R, Hughes CD, Hagander L, Meara JG. An opportunity for diagonal development in global surgery: cleft lip and palate care in resource-limited settings. *Plast Surg Int*. 2012;2012:892437.
49. Massenbourg BB, Jenny HE, Saluja S, Meara JG, Shrimme MG, Alonso N. Barriers to Cleft Lip and Palate Repair Around the World. *J Craniofac Surg*. 2016 Oct;27(7):1741–5.
50. Meara JG, Leather AJM, Hagander L, Alkire BC, Alonso N, Ameh EA, et al. Global Surgery 2030: evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic development. *Lancet*. 2015 Aug;386(9993):569–624.

51. Alkire BC, Vincent JR, Meara JG. Benefit-Cost Analysis for Selected Surgical Interventions in Low- and Middle-Income Countries. In: Debas HT, Donkor P, Gawande A, Jamison DT, Kruk ME, Mock CN, editors. Washington (DC); 2015.
52. Gutnik LA, Yamey G, Dare AJ, Ramos MS, Riviello R, Meara JG, et al. Financial contribution to global surgery: an analysis of 160 international charitable organisations. *Lancet*. 2015 Apr 27;385 Suppl 2:S52.
53. Shaw WC, Dahl E, Asher-McDade C, Brattström V, Mars M, McWilliam J, et al. A six-center international study of treatment outcome in patients with clefts of the lip and palate: Part 5. General discussion and conclusions. *Cleft Palate Craniofac J*. 1992 Sep;29(5):413–8.
54. Shaw WC, Asher-McDade C, Brattström V, Dahl E, McWilliam J, Mølsted K, et al. A six-center international study of treatment outcome in patients with clefts of the lip and palate: Part 1. Principles and study design. *Cleft Palate Craniofac J*. 1992 Sep;29(5):393–7.
55. Semb G. A study of facial growth in patients with unilateral cleft lip and palate treated by the Oslo CLP Team. *Cleft Palate Journal*. 1991;
56. Bearn D, Mildinhall S, Murphy T, Murray JJ, Sell D, Shaw WC, et al. Cleft lip and palate care in the United Kingdom--the Clinical Standards Advisory Group (CSAG) Study. Part 4: outcome comparisons, training, and conclusions. *Cleft Palate Craniofac J*. 2001 Jan;38(1):38–43.
57. Hsieh YJ, Liao YF, Shetty A. Predictors of poor dental arch relationship in young children with unilateral cleft lip and palate. *Clin Oral Investig*. 2012 Aug;16(4):1261–6.
58. Mars M, Asher-McDade C, Brattström V, Dahl E, McWilliam J, Mølsted K, et al. A six-center international study of treatment outcome in patients with clefts of the lip and palate: Part 3. Dental arch relationships. *Cleft Palate Craniofac J*. 1992 Sep;29(5):405–8.
59. Asher-McDade C, Brattström V, Dahl E, McWilliam J, Mølsted K, Plint DA, et al. A six-center international study of treatment outcome in patients with clefts of the lip and palate: Part 4. Assessment of nasolabial appearance. *Cleft Palate Craniofac J*. 1992 Sep;29(5):409–12.
60. Lohmander A, Persson C, Willadsen E, Lundeborg I, Alaluusua S, Aukner R, et al. Scandcleft randomised trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: 4. Speech outcomes in 5-year-olds - velopharyngeal competency and hypernasality. *J Plast Surg Hand Surg*. 2017 Feb;51(1):27–37.
61. Shaw WC, Semb G, Nelson P, Brattström V, Mølsted K, Prah-Andersen B, et al. The Eurocleft project 1996-2000: Overview. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2001;
62. Mars M, Houston WJ. A preliminary study of facial growth and morphology in unoperated male unilateral cleft lip and palate subjects over 13 years of age. *Cleft Palate J*. 1990 Jan;27(1):7–10.

63. Shetye PR. Facial growth of adults with unoperated clefts. *Clin Plast Surg*. 2004 Apr;31(2):361–71.
64. Farronato G, Kairyte L, Giannini L, Galbiati G, Maspero C. How various surgical protocols of the unilateral cleft lip and palate influence the facial growth and possible orthodontic problems? Which is the best timing of lip, palate and alveolus repair? literature review. *Stomatologija*. 2014;16(2):53–60.
65. Li Y, Shi B, Song QG, Zuo H, Zheng Q. Effects of lip repair on maxillary growth and facial soft tissue development in patients with a complete unilateral cleft of lip, alveolus and palate. *J Craniomaxillofac Surg*. 2006 Sep;34(6):355–61.
66. Huang CS, Wang WI, Liou EJW, Chen YR, Chen PKT, Noordhoff MS. Effects of cheiloplasty on maxillary dental arch development in infants with unilateral complete cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J*. 2002 Sep;39(5):513–6.
67. Rullo R, Laino G, Cataneo M, Mazzarella N, Festa VM, Gombos F. The effect of Delaire cheilorhinoplasty on midfacial growth in patients with unilateral cleft lip and palate. *Eur J Orthod*. 2009 Feb;31(1):64–7.
68. Liao YF, Yang IY, Wang R, Yun C, Huang CS. Two-stage palate repair with delayed hard palate closure is related to favorable maxillary growth in unilateral cleft lip and palate. *Plast Reconstr Surg*. 2010 May;125(5):1503–10.
69. Yang IY, Liao YF. The effect of 1-stage versus 2-stage palate repair on facial growth in patients with cleft lip and palate: a review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Oct;39(10):945–50.
70. Willadsen E. Influence of timing of hard palate repair in a two-stage procedure on early speech development in Danish children with cleft palate. *Cleft Palate Craniofac J*. 2012 Sep;49(5):574–95.
71. Hopper RA, Tse R, Smartt J, Swanson J, Kinter S. Cleft palate repair and velopharyngeal dysfunction. *Plast Reconstr Surg*. 2014 Jun;133(6):852e–64e.
72. Ross RB. Treatment variables affecting facial growth in complete unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate J*. 1987 Jan;24(1):5–77.
73. Gesch D, Kirbschus A, Mack F, Gedrange T. Comparison of craniofacial morphology in patients with unilateral cleft lip, alveolus and palate with and without secondary osteoplasty. *J Craniomaxillofac Surg*. 2006 Sep;34 Suppl 2:62–6.
74. Shi B, Losee JE. The impact of cleft lip and palate repair on maxillofacial growth. *Int J Oral Sci*. 2015 Mar;7(1):14–7.
75. Rosenstein SW, Grasseschi M, Dado D V. A long-term retrospective outcome assessment of facial growth, secondary surgical need, and maxillary lateral incisor status in a surgical-orthodontic protocol for complete clefts. *Plast Reconstr Surg*. 2003 Jan;111(1):1–6.

76. Katzel EB, Basile P, Koltz PF, Marcus JR, Giroto JA. Current surgical practices in cleft care: cleft palate repair techniques and postoperative care. *Plast Reconstr Surg*. 2009 Sep;124(3):899–906.
77. Colbert SD, Green B, Brennan PA, Mercer N. Contemporary management of cleft lip and palate in the United Kingdom. Have we reached the turning point? *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Sep;53(7):594–8.
78. Sitzman TJ, Mara CA, Long REJ, Daskalogiannakis J, Russell KA, Mercado AM, et al. The Americleft Project: Burden of Care from Secondary Surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2015 Jul;3(7):e442.
79. Abyholm FE, Bergland O, Semb G. Secondary bone grafting of alveolar clefts. A surgical/orthodontic treatment enabling a non-prosthetic rehabilitation in cleft lip and palate patients. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1981;15(2):127–40.
80. Meazzini MC, Tortora C, Morabito A, Garattini G, Brusati R. Factors that affect variability in impairment of maxillary growth in patients with cleft lip and palate treated using the same surgical protocol. *J Plast Surg Hand Surg*. 2011 Sep;45(4–5):188–93.
81. Mars M, Plint DA, Houston WJ, Bergland O, Semb G. The Goslon Yardstick: a new system of assessing dental arch relationships in children with unilateral clefts of the lip and palate. *Cleft Palate J*. 1987 Oct;24(4):314–22.
82. Langford RJ, Sgouros S, Natarajan K, Nishikawa H, Dover MS, Hockley AD. Maxillary volume growth in childhood. *Plast Reconstr Surg*. 2003 Apr 15;111(5):1591–7.
83. Noverraz AE, Kuijpers-Jagtman AM, Mars M, van't Hof MA. Timing of hard palate closure and dental arch relationships in unilateral cleft lip and palate patients: a mixed-longitudinal study. *Cleft Palate Craniofac J*. 1993 Jul;30(4):391–6.
84. Nollet PJPM, Katsaros C, van 't Hof MA, Bongaarts CAM, Semb G, Shaw WC, et al. Photographs of study casts: an alternative medium for rating dental arch relationships in unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J*. 2004 Nov;41(6):646–50.
85. Long RE, Daskalogiannakis J, Mercado AM, Hathaway RR, Fessler J, Russell KA. The Americleft Project: Plaster Dental Casts Versus Digital Images for GOSLON Yardstick Ratings When Used in Intercenter Comparisons. *J Craniofac Surg*. 2017 Jul;28(5):1269–73.
86. Dogan S, Olmez S, Semb G. Comparative assessment of dental arch relationships using Goslon Yardstick in patients with unilateral complete cleft lip and palate using dental casts, two-dimensional photos, and three-dimensional images. *Cleft Palate Craniofac J*. 2012 May;49(3):347–51.
87. Nicholls W, Singer SL, Southall PJ, Winters JC. The Assessment of Digital Study Models Using the GOSLON Yardstick Index. *Cleft Palate Craniofac J*. 2014 May;51(3):264–9.

88. Patel DS, Jacobson R, Duan Y, Zhao L, Morris D, Cohen MN. Cleft Skeletal Asymmetry: Asymmetry Index, Classification and Application. *Cleft Palate Craniofac J*. 2018 Mar;55(3):348–55.
89. Karsten A, Marcusson A, Hurmerinta K, Heliövaara A, Kùseler A, Skaare P, et al. Scandcleft randomised trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: 7. Occlusion in 5 year-olds according to the Huddart and Bodenham index. *J Plast Surg Hand Surg*. 2017 Feb;51(1):58–63.
90. Choi YK, Park SB, Kim YI, Son WS. Three-dimensional evaluation of midfacial asymmetry in patients with nonsyndromic unilateral cleft lip and palate by cone-beam computed tomography. *Korean J Orthod*. 2013 Jun;43(3):113–9.
91. Parveen S, Husain A, Johns G, Mascarenhas R, Reddy SG. Three-Dimensional Analysis of Craniofacial Structures of Individuals With Nonsyndromic Unilateral Complete Cleft Lip and Palate. *J Craniofac Surg*. 2021;32(1):e65–9.
92. Kurt G, Bayram M, Uysal T, Ozer M. Mandibular asymmetry in cleft lip and palate patients. *Eur J Orthod*. 2010 Feb;32(1):19–23.
93. Li H, Yang Y, Chen Y, Wu Y, Zhang Y, Wu D, et al. Three-dimensional reconstruction of maxillae using spiral computed tomography and its application in postoperative adult patients with unilateral complete cleft lip and palate. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Dec;69(12):e549-57.
94. Erdur O, Ucar FI, Sekerci AE, Celikoglu M, Buyuk SK. Maxillary sinus volumes of patients with unilateral cleft lip and palate. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015 Oct;79(10):1741–4.
95. Koppe T, Weigel C, Bärenklau M, Kaduk W, Bayerlein T, Gedrange T. Maxillary sinus pneumatization of an adult skull with an untreated bilateral cleft palate. *J Craniomaxillofac Surg*. 2006 Sep;34 Suppl 2:91–5.
96. Fisher DM, Tse R, Marcus JR. Objective measurements for grading the primary unilateral cleft lip nasal deformity. *Plast Reconstr Surg*. 2008 Sep;122(3):874–80.
97. Tanikawa DYS, Alonso N, Rocha DL. Evaluation of primary cleft nose repair: severity of the cleft versus final position of the nose. *J Craniofac Surg*. 2010 Sep;21(5):1519–24.
98. Huffman W, Lierle D. Studies on the pathologic anatomy of the unilateral harelip nose. *Plast Reconstr Surg*. 1946 May;4(3):225–34.
99. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013 Nov;310(20):2191–4.
100. MILLARD DRJ. Preservation of natural landmarks in unilateral cleft lip. *J Am Med Assoc*. 1959 Jan;169(2):133–4.

101. Raposo-Amaral CE, Alonso N. Unilateral Cleft Lip Repair. In: Cleft Lip and Palate Treatment: A Comprehensive Guide. Springer International Publishing AG; 2018. p. 83–109.
102. Skoog T. Repair of unilateral cleft lip deformity: maxilla, nose and lip. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1969;3(2):109–33.
103. von Langenbeck BRC. Die uranoplastik mittelst ablosung des mucoes-periostalen gaumenuberzuges. *Arch Klin Chir.* 1861;2:205–287.
104. Agrawal K. Cleft palate repair and variations. *Indian J Plast Surg.* 2009 Oct;42 Suppl(Suppl):S102-9.
105. Materialise NV. Mimics. Leuven; 2017.
106. Cerec Ac Omnicam [Internet]. Benshein, Alemanha: Sirona; Available from: www.sirona.com.br
107. Hathaway R, Daskalogiannakis J, Mercado A, Russell K, Long REJ, Cohen M, et al. The Americleft study: an inter-center study of treatment outcomes for patients with unilateral cleft lip and palate part 2. Dental arch relationships. *Cleft Palate Craniofac J.* 2011 May;48(3):244–51.
108. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2018.
109. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas.* 1960;1:37–46.
110. Morettin P, Bussab W. Estatística Básica. 8 Edition. Editora Saraiva; 2013.
111. Conover WJ. Practical nonparametric statistics. 1971.
112. Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W. Applied linear statistical models. . 3rd ed. Irwing Chicago; 1990.
113. Boo-Chai K. An ancient Chinese text on a cleft lip. *Plast Reconstr Surg.* 1966 Aug;38(2):89–91.
114. Romero M, Saez JM. Scope of Western surgical techniques to correct cleft lip and palate prior to the 18th century. *Cleft Palate Craniofac J.* 2014 Sep;51(5):497–500.
115. Mølsted K, Brattström V, Prah-Andersen B, Shaw WC, Semb G. The Eurocleft study: Intercenter study of treatment outcome in patients with complete cleft lip and palate. Part 3: Dental arch relationships. *Cleft Palate-Craniofacial Journal.* 2005;
116. Long REJ, Hathaway R, Daskalogiannakis J, Mercado A, Russell K, Cohen M, et al. The Americleft study: an inter-center study of treatment outcomes for patients with unilateral cleft lip and palate part 1. Principles and study design. *Cleft Palate Craniofac J.* 2011 May;48(3):239–43.

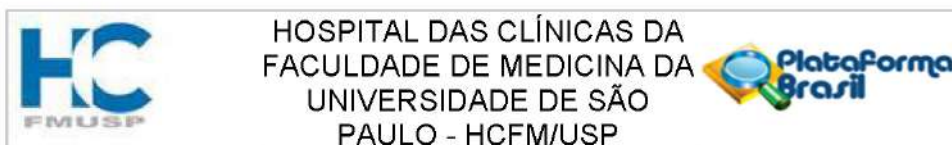
117. Russell K, Long REJ, Hathaway R, Daskalogiannakis J, Mercado A, Cohen M, et al. The Americleft study: an inter-center study of treatment outcomes for patients with unilateral cleft lip and palate part 5. General discussion and conclusions. *Cleft Palate Craniofac J*. 2011 May;48(3):265–70.
118. Heliövaara A, Küsseler A, Skaare P, Shaw W, Mølsted K, Karsten A, et al. Scandcleft randomised trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: 6. Dental arch relationships in 5 year-olds. *J Plast Surg Hand Surg*. 2017 Feb;51(1):52–7.
119. Heliövaara A, Küsseler A, Skaare P, Bellardie H, Mølsted K, Karsten A, et al. Scandcleft randomized trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: comparison of dental arch relationships and dental indices at 5, 8, and 10 years. *Eur J Orthod*. 2021 Sep;
120. Küsseler A, Mølsted K, Marcusson A, Heliövaara A, Karsten A, Bellardie H, et al. Scandcleft randomized trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: maxillary growth at eight years of age. *Eur J Orthod*. 2020 Jan;42(1):24–9.
121. Harikrishnan P, Balakumaran V. Analysis of Intramaxillary and Mid-Face Skeletal Asymmetry in a Three-Dimensional Model With Complete Unilateral Cleft Lip and Palate. *J Craniofac Surg*. 2018 Nov;29(8):e759–62.
122. Agarwal R, Parihar A, Mandhani PA, Chandra R. Three-dimensional computed tomographic analysis of the maxilla in unilateral cleft lip and palate: implications for rhinoplasty. *J Craniofac Surg*. 2012 Sep;23(5):1338–42.
123. Wang X, Zhang M, Han J, Wang H, Li S. Three-dimensional evaluation of maxillary sinus and maxilla for adolescent patients with unilateral cleft lip and palate using cone-beam computed tomography. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020 Aug;135:110085.
124. Hierl T, Doerfler HM, Huempfer-Hierl H, Kruber D. Evaluation of the Midface by Statistical Shape Modeling. *J Oral Maxillofac Surg*. 2021 Jan;79(1):202.e1-202.e6.
125. Thiesen G, Gribel BF, Freitas MPM. Facial asymmetry: a current review. *Dental Press J Orthod*. 2015;20(6):110–25.
126. Smith TD, Siegel MI, Mooney MP, Burrows AM, Todhunter JS. Formation and enlargement of the paranasal sinuses in normal and cleft lip and palate human fetuses. *Cleft Palate Craniofac J*. 1997 Nov;34(6):483–9.
127. Hikosaka M, Nagasao T, Ogata H, Kaneko T, Kishi K. Evaluation of maxillary sinus volume in cleft alveolus patients using 3-dimensional computed tomography. *J Craniofac Surg*. 2013 Jan;24(1):e23-6.
128. Lopes de Rezende Barbosa G, Pimenta LA, Pretti H, Golden BA, Roberts J, Drake AF. Difference in maxillary sinus volumes of patients with cleft lip and palate. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014 Dec;78(12):2234–6.

129. Demirtas O, Kalabalik F, Dane A, Aktan AM, Ciftci E, Tarim E. Does Unilateral Cleft Lip and Palate Affect the Maxillary Sinus Volume? *Cleft Palate Craniofac J.* 2018 Feb;55(2):168–72.
130. Doğan S, Onçağ G, Akin Y. Craniofacial development in children with unilateral cleft lip and palate. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2006 Feb;44(1):28–33.
131. Şibar S, Doruk M, Gülşen A, Özdemir A, Tosun G, Üçüncü N. Evaluation of Orbitomalar Region Projection in Patients With Operated Cleft Lip and Palate (Cephalometric Study). *Cleft Palate Craniofac J.* 2022 Oct 22;10556656221133426.
132. Rizell S, Bellardie H, Karsten A, Sæle P, Mooney J, Heliövaara A, et al. Scandcleft randomized trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: dental anomalies in 8-year olds. *Eur J Orthod.* 2020 Jan;42(1):8–14.
133. Howe BJ, Cooper ME, Vieira AR, Weinberg SM, Resick JM, Nidey NL, et al. Spectrum of Dental Phenotypes in Nonsyndromic Orofacial Clefting. *J Dent Res.* 2015 Jul;94(7):905–12.
134. Eerens K, Vlietinck R, Heidbüchel K, Van Olmen A, Derom C, Willems G, et al. Hypodontia and tooth formation in groups of children with cleft, siblings without cleft, and nonrelated controls. *Cleft Palate Craniofac J.* 2001 Jul;38(4):374–8.
135. Vieira AR, McHenry TG, Daack-Hirsch S, Murray JC, Marazita ML. A genome wide linkage scan for cleft lip and palate and dental anomalies. *Am J Med Genet A.* 2008 Jun;146A(11):1406–13.
136. Tomita Y, Kuroda S, Katsura T, Watanabe T, Watanabe K, Fujihara S, et al. Severity of alveolar cleft before palatoplasty affects vertical maxillofacial growth in 6-year-old patients with complete unilateral cleft lip and palate. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2012 Apr;141(4 Suppl):S102-9.
137. Honda Y, Suzuki A, Nakamura N, Ohishi M. Relationship between primary palatal form and maxillofacial growth in Japanese children with unilateral cleft lip and palate: infancy to adolescence. *Cleft Palate Craniofac J.* 2002 Sep;39(5):527–34.
138. Krogman WM, Jain RB, Long REJ. Sex differences in craniofacial growth from one month to ten years of cleft lip and palate. *Cleft Palate J.* 1982 Jan;19(1):62–71.
139. Bishara SE, Tharp RM. Effects of Von Langenbeck palatoplasty on facial growth. *Angle Orthod.* 1977 Jan;47(1):34–41.
140. Semb G, Shaw WC. Facial growth after different methods of surgical intervention in patients with cleft lip and palate. *Acta Odontol Scand.* 1998 Dec;56(6):352–5.

141. Seo J, Kim S, Yang IH, Baek SH. Effect of Secondary Alveolar Bone Grafting on the Maxillary Growth: Unilateral Versus Bilateral Cleft Lip and Palate Patients. *J Craniofac Surg*. 2015 Oct;26(7):2128–32.
142. Horswell BB, Levant BA. Craniofacial growth in unilateral cleft lip and palate: skeletal growth from eight to eighteen years. *Cleft Palate J*. 1988 Apr;25(2):114–21.
143. Zemann W, Kärcher H, Drevenšek M, Koželj V. Sagittal maxillary growth in children with unilateral cleft of the lip, alveolus and palate at the age of 10 years: an intercentre comparison. *J Craniomaxillofac Surg*. 2011 Oct;39(7):469–74.
144. Kyrkanides S, Bellohusen R, Subtelny JD. Skeletal asymmetries of the nasomaxillary complex in noncleft and postsurgical unilateral cleft lip and palate individuals. *Cleft Palate Craniofac J*. 1995 Sep;32(5):428–33.
145. Al-Omari I, Millett DT, Ayoub AF. Methods of assessment of cleft-related facial deformity: a review. *Cleft Palate Craniofac J*. 2005 Mar;42(2):145–56.
146. Linden OE, Taylor HO, Vasudavan S, Byrne ME, Deutsch CK, Mulliken JB, et al. Three-Dimensional Analysis of Nasal Symmetry Following Primary Correction of Unilateral Cleft Lip Nasal Deformity. *Cleft Palate Craniofac J*. 2017 Nov;54(6):715–9.

ANEXOS

Anexo A - Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (CAAE 75013317.2.1001.0068)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: HIPOPLASIA MAXILAR PRIMÁRIA DO PACIENTE COM FISSURA LABIOPALATINA TRANSFORAME UNILATERAL: CORRELAÇÃO COM DADOS CLÍNICOS

Pesquisador: Nivaldo Alonso

Área Temática:

Versão: 9

CAAE: 75013317.2.1001.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.185.194

Apresentação do Projeto:

Trata-se de nova emenda ao projeto intitulado "Avaliação do crescimento facial e fala de pacientes com fissura lábio-palatina operados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo entre os anos 2008 e 2012."

As justificativas para esta nova emenda são:

1. Alteração do título do projeto de pesquisa para: Hipoplasia maxilar primária do paciente com fissura labiopalatina transforame unilateral: correlação com dados clínicos
2. Ajuste do número de casos em função de perdas por causa da pandemia
3. Retirada da análise de fala do projeto, mantendo as análises das tomografias, dos modelos de gesso e das fotografias

Objetivo da Pesquisa:

Sem alterações

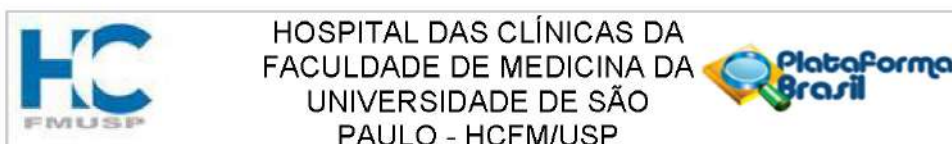
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem alterações

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Análise de nova emenda

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, n. 225, 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 8.185.194

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos pertinentes foram anexados.

Recomendações:

Vide campo "Conclusões ou pendências e lista de inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

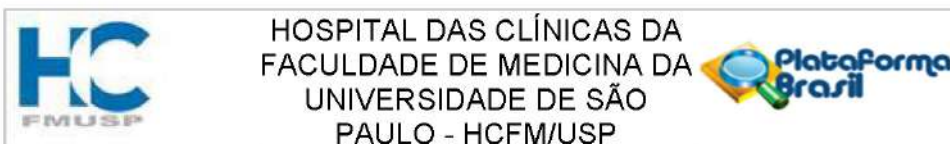
Meu parecer é favorável à aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_2168809_E4.pdf	04/07/2023 00:25:14		Aceito
Outros	formulario_de_emendas.pdf	04/07/2023 00:22:08	Nivaldo Alonso	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	04/07/2023 00:21:08	Nivaldo Alonso	Aceito
Brochura Pesquisa	projetooriginal.docx	25/06/2023 14:07:08	Marcela Scarpa	Aceito
Outros	carta_resposta_pendencia.doc	13/03/2022 22:22:48	Marcela Scarpa	Aceito
Outros	formulario_submissao_emenda.doc	13/03/2022 22:22:19	Marcela Scarpa	Aceito
Outros	carta_anuencia_inrad.pdf	13/03/2022 22:20:27	Marcela Scarpa	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	carta_pesquisador_respons.pdf	23/02/2022 12:18:11	Marcela Scarpa	Aceito
Outros	CARTARESPOSTA.pdf	30/08/2021 11:55:26	Joel Faintuch	Aceito
Outros	formulario_para_submissao_de_emendas.pdf	27/06/2021 20:35:06	Nivaldo Alonso	Aceito
Outros	relatorio_de_andamento.pdf	27/06/2021 20:33:06	Nivaldo Alonso	Aceito
Outros	declaracao_ciencia_concordancia_modelo.pdf	28/05/2021 20:47:00	Marcela Scarpa	Aceito
Outros	Declaracao_de_confidencialidade_bp.pdf	13/05/2021 13:21:29	Marcela Scarpa	Aceito
Orçamento	Declaracao_de_ausencia_de_onus_bp.pdf	13/05/2021 13:21:06	Marcela Scarpa	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, n. 225, 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 8.185.194

Outros	Termo_de_compromisso_bp.pdf	13/05/2021 13:20:10	Marcela Scarpa	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_curriculo_lattes_bp.pdf	13/05/2021 13:14:21	Marcela Scarpa	Aceito
Declaração de concordância	Carta_de_Anuencia_BP.pdf	13/05/2021 13:13:31	Marcela Scarpa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE_bp.pdf	13/05/2021 13:08:05	Marcela Scarpa	Aceito
Outros	Capa_CEP_BP.pdf	13/05/2021 13:05:21	Marcela Scarpa	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARTAAORELATOR2.docx	22/11/2017 18:46:28	Nivaldo Alonso	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TermoDeAssentimento.docx	22/11/2017 18:46:15	Nivaldo Alonso	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.docx	22/11/2017 18:45:58	Nivaldo Alonso	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CartaAoRelator.docx	10/10/2017 22:50:55	Nivaldo Alonso	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	doutorado.docx	10/10/2017 22:45:08	Nivaldo Alonso	Aceito
Outros	cadastroassinado.pdf	28/08/2017 23:06:18	Nivaldo Alonso	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:


Não

SAO PAULO, 17 de Julho de 2023

Assinado por:
Joel Faintuch
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, n. 225, 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo B - Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo (CAAE 75013317.2.2001.5483)

HOSPITAL BENEFICÊNCIA
PORTUGUESA DE SÃO PAULO 
- HBP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação do crescimento facial e fala de pacientes com fissura lábio-palatinas operados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo entre os anos 2008 e 2012.

Pesquisador: Rodrigo Dornelles

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 75013317.2.2001.5483

Instituição Proponente: Real e Benemerita Associação Portuguesa de Beneficência/SP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.204.592

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da pesquisa :PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1832003_E2.pdf

Resumo:

Fissura lábio-palatina é a anomalia facial congênita mais comum em crianças, podendo afetar fala, audição, crescimento, bem-estar e integração psicossocial. O presente estudo visa avaliar o crescimento facial e fala de 24 crianças com fissura lábio-palatina transforame unilateral, operados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo entre os anos de 2008 e 2012. A avaliação do crescimento será realizada através de fotografias, estudos radiológicos (tomografia da face – realizado como pré-operatório de rotina para enxertia ósseo-alveolar - e telerradiografia perfil) e modelo de gesso. A avaliação funcional será feita através de avaliação fonoaudiológica horizontal, gravação de voz e estudo através da nasofibroscopia.

Introdução:

A fissura lábio-palatina é a malformação congênita da face mais comum, sendo a unilateral de maior incidência. É mais prevalente entre a população asiática e mais rara entre os negros. Seu

Endereço: Rua Maestro Cardim, nº 769 - Bloco 1 - Térreo
Bairro: Bela Vista **CEP:** 01.323-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3505-5019 **Fax:** (11)3505-5019 **E-mail:** cep@bp.org.br

**HOSPITAL BENEFICÊNCIA
PORTUGUESA DE SÃO PAULO** 
- HBP

Continuação do Parecer: 6.204.592

acompanhamento é multidisciplinar, abrangendo cirurgiões, fonoaudiólogos e ortodontistas, realizado do nascimento até a adolescência tardia. O tratamento precoce e continuado é necessário para uma reabilitação efetiva e resultado estético-funcional adequado. A morfologia craniofacial difere dos indivíduos não fissurados e os pacientes tratados tem predisposição ao retrognatismo maxilar, ângulo gonial mandibular obtuso, deficiência de fechamento velofaríngeo (em fissuras palatinas), entre outras alterações. Sua gravidade é multifatorial e dependente da amplitude inicial da fissura, da técnica empregada para sua correção, além da experiência do cirurgião. Atualmente não há um consenso na literatura quanto ao melhor protocolo de tratamento a ser seguido e mesmo os grandes estudos de impacto existentes não possuem respostas objetivas

Hipótese:

A cirurgia em tempo ótimo para correção de fissura lábio-palatina, apesar de permitir uma melhor reabilitação funcional dos pacientes, predispõe a um retrognatismo mandibular e outras alterações relacionadas ao crescimento facial. Tem como principal causa a cicatrização resultante do procedimento cirúrgico e sua ação na musculatura e esqueleto ósseo da criança.

Critério de Inclusão:

Pacientes operados no período de 2008 e 2012 (no momento da análise possuem entre 8-12 anos) no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. As cirurgias foram realizadas em seu tempo ótimo preconizado em literatura (queiloplastia aos 3 meses, palatoplastia dos 8-12 meses, enxerto ósseoalveolar dos 8 aos 10 anos) e obrigatoriamente como tratamento primário do defeito.

Critério de Exclusão:


Malformações sindrômicas associadas e pacientes que apresentem qualquer grau de deficiência que prejudique sua avaliação funcional precisa (como exemplo temos o atraso no desenvolvimento e surdez), pacientes operados em outro serviço ou fora do tempo ótimo proposto em literatura

Objetivo da Pesquisa:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da pesquisa :PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1832003_E2.pdf

Objetivo Primário:

Endereço: Rua Maestro Cardim, nº 769 - Bloco 1 - Térreo	
Bairro: Bela Vista	CEP: 01.323-900
UF: SP	Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3505-5019	Fax: (11)3505-5019 E-mail: cep@bp.org.br

**HOSPITAL BENEFICÊNCIA
PORTUGUESA DE SÃO PAULO** 
- HBP

Continuação do Parecer: 6.204.592

Avaliar os resultados cirúrgicos relacionados ao crescimento facial e fala (estético-funcionais) de pacientes operados no Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela equipe de Cirurgia Craniofacial da Divisão de Cirurgia Plástica, nos anos de 2008 e 2012, avaliando a viabilidade e resultado das mesmas. Essa avaliação será feita através das tomografias realizadas rotineiramente no seguimento dos pacientes fissurados do HCFMUSP e comparadas com exames de um banco de dados do Hospital Beneficência de SP

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da pesquisa :PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1832003_E2.pdf

Riscos:

Os procedimentos não causam risco a saúde do paciente mas podem causar, entretanto, certo desconforto durante sua realização. A nasofibrosopia (realizada para avaliar o fechamento nasofaríngeo do paciente e necessidade de procedimento cirúrgico caso alterada) pode ocasionar desconforto durante o procedimento e náusea em sua etapa inicial. O modelo de gesso (utilizado para avaliar a oclusão dentária) pode causar náusea durante a execução. As fotografias não causam maiores desconfortos durante sua realização. Todos os procedimentos serão suspensos em caso de intolerância da criança, podendo ser reagendados ou não, ficando tal decisão a critério do responsável legal.

Benefícios:

Avaliação funcional a longo prazo do tratamento realizado acima e a verificação da validação do protocolo empregado no serviço. A fala, análise de partes moles e a avaliação do crescimento facial, conforme comprovados em grandes estudos consagrados prévios (como Eurocleft, Americleft, Scandicleft, UK cleft), são bons indicadores para auditoria de uma técnica. Assim, essa análise, comparada a um banco de imagens de pacientes normais, consegue estabelecer o grau de retrusão e interferência da cirurgia no crescimento facial.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo avalia 24 crianças entre 8 a 12 anos com fissura lábio- palatina transforame unilateral e seu desenvolvimento facial e de fala, crianças que foram operadas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de SP; com o mesmo médico e técnica.

Endereço: Rua Maestro Cardim, nº 769 - Bloco 1 - Térreo
Bairro: Bela Vista **CEP:** 01.323-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3505-5019 **Fax:** (11)3505-5019 **E-mail:** cep@bp.org.br

**HOSPITAL BENEFICÊNCIA
PORTUGUESA DE SÃO PAULO** 
- HBP

Continuação do Parecer: 6.204.592

Os dados de crescimento serão avaliados por prontuários retrospectivamente, e prospectivamente irão ser avaliados os estudos radiológicos (no hospital Beneficência Portuguesa de SP) . O controle de fala será feito pela avaliação fonoaudiológica, gravação de voz e nasofibroscopia.

Será acompanhado também por uma equipe multidisciplinar experiente para reabilitação e seu acompanhamento até a vida adulta

O uso do banco de exames será utilizado sem a identificação (anônimo), apenas para base comparativa de crianças com as mesmas características demográficas do grupo estudado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de SP;

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos apresentados dentro dos conformes:

- Folha de Rosto
- Formulário de Submissão e Emendas
- Relatório de andamento de estudo
- Declaração de ciência e concordância do estudo -
- Carta para justificar emenda de centro Coparticipante – Hospital BP de São Paulo
- Declaração de confidencialidade
- Declaração para o centro coparticipante
- Termo de compromisso do pesquisador
- Declaração de ausência de ônus
- Orçamento financeira , sem necessidade – sem patrocínio
- Apresentação do projeto
- TCLE

Recomendações:

Não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram observados óbices éticos

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Beneficência Portuguesa, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466/2012 e subseqüentes, manifesta-se pela Aprovação do Projeto, conforme proposto para início da Pesquisa.

Endereço: Rua Maestro Cardim, nº 769 - Bloco 1 - Térreo
Bairro: Bela Vista **CEP:** 01.323-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3505-5019 **Fax:** (11)3505-5019 **E-mail:** cep@bp.org.br

HOSPITAL BENEFICÊNCIA
PORTUGUESA DE SÃO PAULO
- HBP



Continuação do Parecer: 6.204.592

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_1832003_E2.pdf	13/07/2023 10:36:38		Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_BP.pdf	13/07/2023 10:34:21	Rodrigo Domelles	Aceito
Outros	FormularioBP.jpeg	11/07/2023 21:19:21	Rodrigo Domelles	Aceito
Outros	CARTARESPOSTA.pdf	30/08/2021 11:55:26	Joel Faintuch	Aceito
Brochura Pesquisa	projetooriginal.docx	27/06/2021 21:26:58	Nivaldo Alonso	Aceito
Outros	formulario_para_submissao_de_emendas.pdf	27/06/2021 20:35:06	Nivaldo Alonso	Aceito
Outros	relatorio_de_andamento.pdf	27/06/2021 20:33:06	Nivaldo Alonso	Aceito
Outros	declaracao_ciencia_concordancia_modelo.pdf	28/05/2021 20:47:00	Marcela Scarpa	Aceito
Outros	Justificativa_emenda_pesq_responsavel.pdf	28/05/2021 20:41:13	Marcela Scarpa	Aceito
Outros	Declaracao_de_confidencialidade_bp.pdf	13/05/2021 13:21:29	Marcela Scarpa	Aceito
Outros	Termo_de_compromisso_bp.pdf	13/05/2021 13:20:10	Marcela Scarpa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE_bp.pdf	13/05/2021 13:08:05	Marcela Scarpa	Aceito
Outros	Capa_CEP_BP.pdf	13/05/2021 13:05:21	Marcela Scarpa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TermoDeAssentimento.docx	22/11/2017 18:46:15	Nivaldo Alonso	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	tle.docx	22/11/2017 18:45:58	Nivaldo Alonso	Aceito

Endereço: Rua Maestro Cardim, nº 769 - Bloco 1 - Térreo
Bairro: Bela Vista **CEP:** 01.323-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3505-5019 **Fax:** (11)3505-5019 **E-mail:** cep@bp.org.br

HOSPITAL BENEFICÊNCIA
PORTUGUESA DE SÃO PAULO - HBP



Continuação do Parecer: 6.204.592

Justificativa de Ausência	tele.docx	22/11/2017 18:45:58	Nivaldo Alonso	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	doutorado.docx	10/10/2017 22:45:08	Nivaldo Alonso	Aceito
Outros	cadastroassinado.pdf	28/08/2017 23:06:18	Nivaldo Alonso	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 27 de Julho de 2023

Assinado por:
Hugo Abensur
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Maestro Cardim, nº 769 - Bloco 1 - Térreo
Bairro: Bela Vista **CEP:** 01.323-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3505-5019 **Fax:** (11)3505-5019 **E-mail:** cep@bp.org.br

Anexo C - Aprovação pelo Comitê de Ensino e Pesquisa do Departamento de Radiologia e Oncologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo



Departamento de
Radiologia e Oncologia

DRO 379/2021

APROVAÇÃO

A Comissão de Ensino e Pesquisa do Departamento de Radiologia e Oncologia aprovou o projeto de pesquisa: **Avaliação do crescimento facial e fala de pacientes com fissura labiopalatina operados no HCFMUSP entre os anos de 2008-2012.**

Pesquisador Responsável: Nivaldo Alonso

Pesquisador Executante: Marcela Benetti Scarpa

Departamento: Clínica Médica - Divisão de Cirurgia Craniomaxilofacial

Finalidade: Doutorado

Responsabilidades do Pesquisador:

- Iniciar as atividades do estudo após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CAPPesq, ou CEUA) e instâncias regulatórias, conforme Resolução CNS nº 466/12 e fornecer cópia a este Departamento;
- Apresentar relatório parcial e/ou final do projeto semestralmente;
- Enviar publicação dos resultados finais do estudo.

São Paulo, 13 de outubro de 2021.


Prof. Dr. Marcelo Tatit Sapienza
Chefe do Departamento de Radiologia e Oncologia

Departamento de
Radiologia e Oncologia

Prédio do InRad - travessa da R. Dr. Ovídio Pires
de Campos, 75 (unção entre a Av. Dr. Enéas Carvalho de Aquino e a
R. Dr. Ovídio Pires de Campos) - Cerqueira César - São Paulo - Brasil - 05403 010

www.fm.usp.br

Anexo D - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : Análise do Crescimento Facial e Fala de Pacientes com Fissura Lábio-Palatina Operados nos Anos de 2008 e 2009 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

.....
PESQUISADOR PRINCIPAL: Nivaldo Alonso

CARGO/FUNÇÃO: MÉDICO ASSISTENTE.....INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL N°
.....34244.....

DEPARTAMENTO/INSTITUTO: HCFMUSP/CHC....

1. Convidamos o(a) Sr(a). para participar desta pesquisa.
2. Assentimento significa que você concorda que o paciente em questão faça parte de um grupo de crianças/adolescentes para participar de uma pesquisa.
3. O objetivo deste estudo é avaliar o crescimento da face e a fala de pacientes com fissuras do lábio e palato operados nos anos de 2008 e 2009 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, operados por um mesmo cirurgião e com os mesmos tipos de cirurgia.
4. O paciente está sendo escolhido pois se enquadra nos critérios acima. Os exames solicitados (tomografia, raio X e nasofibroscopia) já são pedidos de rotina no acompanhamento. A tomografia e o raio x são realizados para verificar o crescimento da face, mordida e crescimento dos dentes da criança. A nasofibroscopia é realizada para verificar a fala após os procedimentos. A gravação de voz e avaliação da fonoaudióloga também fazem parte do acompanhamento habitual no nosso serviço. Será solicitada uma cópia de gesso dos dentes e uma avaliação com um aparelho que fotografa a boca, os dois são para avaliar o encaixe dos dentes de cima nos dentes de baixo (mordida). Nenhum desses procedimentos causa dor ou lesão, porém podem causar certo desconforto como náuseas e, caso ocorram o procedimento será suspenso e sua nova realização ficará a critério do responsável pela criança. Nenhum exame será realizado que não seja importante para o acompanhamento adequado no ambulatório.
5. O benefício esperado é uma avaliação mais profunda dos procedimentos realizados no serviço e suas consequências no crescimento e desenvolvimento, para que, caso haja necessidade, façamos as alterações necessárias que beneficiem todos os pacientes em tratamento.
6. O do paciente em acompanhamento ambulatorial não será alterado, mantendo retornos habituais em consulta.
7. Você pode, a qualquer momento, retirar seu consentimento se não quiser mais que o paciente participe do estudo, sem sofrer nenhuma consequência. Poderá continuar normalmente o seu tratamento no Ambulatório do Hospital das Clínicas.
8. Para obter qualquer informação sobre os resultados da pesquisa em andamento, ou mesmo dos resultados finais, basta perguntar ao médico pesquisador e sua equipe.
9. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Análise do Crescimento Facial e Fala de Pacientes com Fissura Lábio-Palatina	Confidencial
<p>_____</p> <p>Rubrica do Participante da Pesquisa/Representante Legal</p>	

<hr/> Rubrica da Dra. Marcela Benetti Scarpa	
----------------------------------------------	--

10. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O investigador responsável é o Dr. Nivaldo Alonso, que pode ser encontrada no endereço Rua Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 6º andar Bloco I, Ambulatório de Cirurgia Plástica, Telefone(s) (11) 2661-9527. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549 das 7 às 16h de segunda a sexta feira ou por e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br
11. Todas as informações obtidas dos pacientes serão mantidas confidenciais, ou seja, não serão divulgadas em revistas, internet, jornais ou televisão. Os resultados do estudo e as fotografias serão apresentados apenas em congressos, trabalhos e revistas especializadas exclusivas para profissionais da saúde. Em nenhum momento será divulgada a identificação de nenhum paciente.
12. Em caso de necessidade de uso futuro das informações em outro estudo, novo consentimento será solicitado aos participantes e toda nova pesquisa só é realizada com aprovação do sistema CEP-CONEP (Comitê de Ética em Pesquisa).

Análise do Crescimento Facial e Fala de Pacientes com Fissura Lábio-Palatina <hr/> Rubrica do Participante da Pesquisa/Representante Legal	Confidencial
<hr/> Rubrica da Dra. Marcela Benetti Scarpa	

Nome por extenso do paciente: _____

Data

Assinatura

Nome do pai/mãe/representante legal

Assinatura do responsável pelo estudo

__/__/__ Data

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PARTICIPANTE: DOCUMENTO DE IDENTIDADE No: SEXO: M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO No
 APTO: BAIRRO: CIDADE
 CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO: No
 APTO: BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD (.....)

Análise do Crescimento Facial e Fala de Pacientes com Fissura Lábio-Palatina	Confidencial

Rubrica do Participante da Pesquisa/Representante Legal	

Rubrica da Dra. Marcela Benetti Scarpa	
----------------------------------------	--

Anexo E - Termo de Assentimento Livre e Esclarecido**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****DADOS SOBRE A PESQUISA**

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA . Análise do Crescimento Facial e Fala de Pacientes com Fissura Lábio-Palatina Operados nos Anos de 2008 e 2009 no Hospital da Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

.....
PESQUISADOR PRINCIPAL: Nivaldo Alonso

CARGO/FUNÇÃO: MÉDICO ASSISTENTE.....INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL N°
.....34244.....

DEPARTAMENTO/INSTITUTO: HCFMUSP/CHC....

1. Convidamos o(a) Sr(a). para participar desta pesquisa.
2. Assentimento significa que você concorda em fazer parte de um grupo de crianças/adolescentes para participar de uma pesquisa.
3. O objetivo deste estudo é avaliar o crescimento da face e a fala de pacientes com fissuras do lábio e palato operados nos anos de 2008 e 2009 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, operados por um mesmo cirurgião e com os mesmos tipos de cirurgia.
4. Você está sendo escolhido pois se encaixa nos itens acima. Os exames solicitados (tomografia, raio X e nasofibroscopia) já são pedidos de rotina no acompanhamento. A tomografia e o raio x são realizados para que possamos ver o crescimento do seu rosto, sua mordida e crescimento dos seus dentes. A nasofibroscopia faz uma gravação com câmera enquanto você fala algumas palavras e é realizada para que possamos analisar como você está após os procedimentos. A gravação de voz e avaliação da fonoaudióloga também fazem parte do seu acompanhamento de rotina no nosso serviço. Será solicitada uma cópia de gesso dos seus dentes e uma avaliação com um aparelho que fotografa a boca, os dois são para avaliar o encaixe dos dentes de cima nos dentes de baixo (mordida). Nenhum desses procedimentos causa dor ou lesão, porém podem causar certo desconforto como náuseas e, caso ocorram o procedimento será suspenso e sua nova realização ficará a critério do seu responsável (pai, mãe, avós, tios, etc.). Nenhum exame será realizado que não seja importante para seu tratamento no nosso ambulatório.
5. O benefício esperado é uma análise do nosso tratamento realizado no serviço e sua consequência no crescimento e desenvolvimento, para que, se for necessário, façamos as alterações necessárias para que todos os pacientes sejam melhor atendidos e tratados.
6. O seu acompanhamento em ambulatório não será alterado, mantendo seus retornos normais em consulta.
7. Você pode, a qualquer momento, desistir se não quiser mais participar do estudo, sem sofrer nenhuma consequência. Poderá continuar normalmente seu tratamento no Ambulatório do Hospital das Clínicas.
8. Para obter qualquer informação sobre os resultados da pesquisa em andamento, ou mesmo dos resultados finais, basta perguntar ao médico pesquisador e sua equipe.
9. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Análise do Crescimento Facial e Fala de Pacientes com Fissura Lábio-Palatina	Confidencial
<p>_____</p> <p>Rubrica do Participante da Pesquisa/Representante Legal</p>	

_____ Rubrica da Dra. Marcela Benetti Scarpa	
-------------------------------------------------	--

- 10. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O investigador responsável é o Dr. Nivaldo Alonso, que pode ser encontrada no endereço Rua Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 6º andar Bloco I, Ambulatório de Cirurgia Plástica, Telefone(s) (11) 2661-9527. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549 das 7 às 16h de segunda a sexta feira ou por e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

- 11. Todas as informações obtidas dos pacientes serão mantidas confidenciais, ou seja, não serão divulgadas em revistas, internet, jornais ou televisão. Os resultados do estudo e as fotografias serão apresentados apenas em congressos, trabalhos e revistas especializadas exclusivas para profissionais da saúde. Em nenhum momento será divulgada a identificação de nenhum paciente.

- 12. Em caso de necessidade de uso futuro das informações em outro estudo, novo consentimento será solicitado aos participantes e toda nova pesquisa só é realizada com aprovação do sistema CEP-CONEP (Comitê de Ética em Pesquisa).

Análise do Crescimento Facial e Fala de Pacientes com Fissura Lábio-Palatina _____ Rubrica do Participante da Pesquisa/Representante Legal	Confidencial
_____ Rubrica da Dra. Marcela Benetti Scarpa	

Nome por extenso do participante: _____

Data

Assinatura

Nome do pai/mãe/representante legal

Assinatura do responsável pelo estudo

___/___/___ Data

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PARTICIPANTE: DOCUMENTO DE IDENTIDADE No: SEXO: M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO No
 APTO: BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: No
 APTO: BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD (.....)

Análise do Crescimento Facial e Fala de Pacientes com Fissura Lábio-Palatina	Confidencial

Rubrica do Participante da Pesquisa/Representante Legal	

Rubrica da Dra. Marcela Benetti Scarpa	
----------------------------------------	--

Anexo F - Liberação para uso de imagem

22/05/2023, 21:36

RightsLink Printable License

WOLTERS KLUWER HEALTH, INC. LICENSE TERMS AND CONDITIONS

May 22, 2023

This Agreement between Ms. Marcela Scarpa ("You") and Wolters Kluwer Health, Inc. ("Wolters Kluwer Health, Inc.") consists of your license details and the terms and conditions provided by Wolters Kluwer Health, Inc. and Copyright Clearance Center.

License Number	5554490093653
License date	May 22, 2023
Licensed Content Publisher	Wolters Kluwer Health, Inc.
Licensed Content Publication	Journal of Craniofacial Surgery, The
Licensed Content Title	Evaluation of Primary Cleft Nose Repair: Severity of the Cleft Versus Final Position of the Nose
Licensed Content Author	Daniela Tanikawa, Nivaldo Alonso, and Diógenes Rocha
Licensed Content Date	Sep 1, 2010
Licensed Content Volume	21
Licensed Content Issue	5
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/College
Sponsorship	No Sponsorship
Format	Electronic
Will this be posted online?	Yes, on an unrestricted website

22/05/2023, 21:36

RightsLink Printable License

Portion	Figures/tables/illustrations
---------	------------------------------

Number of figures/tables/illustrations	2
----------------------------------------	---

Author of this Wolters Kluwer article	No
---------------------------------------	----

Will you be translating?	Yes
--------------------------	-----

Number of languages	1
---------------------	---

Intend to modify/change the content	No
-------------------------------------	----

Title	HIPOPLASIA MAXILAR PRIMÁRIA DO PACIENTE COM FISSURA LABIOPALATINA TRANSFORAME UNILATERAL: CORRELAÇÃO COM DADOS CLÍNICOS
-------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Institution name	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
------------------	----------------------------------------------------

Expected presentation date	Nov 2023
----------------------------	----------

Portions	Figure 1; Figure 2
----------	--------------------

Specific Languages	portuguese
--------------------	------------

Requestor Location	Ms. Marcela Scarpa Avenida Itaboraí, 457 apto 191
--------------------	------------------------------------------------------

Requestor Location	São Paulo, 04135-000 Brazil Attn: Ms. Marcela Scarpa
--------------------	------------------------------------------------------------

Publisher Tax ID	13-2932696
------------------	------------

Total	0.00 USD
-------	----------

Terms and Conditions

Wolters Kluwer Health Inc. Terms and Conditions

1. **Duration of License:** Permission is granted for a one time use only. Rights herein do not apply to future reproductions, editions, revisions, or other derivative works. This permission shall be effective as of the date of execution by the parties for the maximum period of 12 months and should be renewed after the term expires.
 - i. When content is to be republished in a book or journal the validity of this agreement should be the life of the book edition or journal issue.
 - ii. When content is licensed for use on a website, internet, intranet, or any publicly accessible site (not including a journal or book), you agree to remove the material from such site after 12 months, or request to renew your permission license
2. **Credit Line:** A credit line must be prominently placed and include: For book content: the author(s), title of book, edition, copyright holder, year of publication; For journal content: the author(s), titles of article, title of journal, volume number, issue number, inclusive pages and website URL to the journal page; If a journal is published by a learned society the credit line must include the details of that society.
3. **Warranties:** The requestor warrants that the material shall not be used in any manner which may be considered derogatory to the title, content, authors of the material, or to Wolters Kluwer Health, Inc.
4. **Indemnity:** You hereby indemnify and hold harmless Wolters Kluwer Health, Inc. and its respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims, costs, proceeding or demands arising out of your unauthorized use of the Licensed Material
5. **Geographical Scope:** Permission granted is non-exclusive and is valid throughout the world in the English language and the languages specified in the license.
6. **Copy of Content:** Wolters Kluwer Health, Inc. cannot supply the requestor with the original artwork, high-resolution images, electronic files or a clean copy of content.
7. **Validity:** Permission is valid if the borrowed material is original to a Wolters Kluwer Health, Inc. imprint (J.B Lippincott, Lippincott-Raven Publishers, Williams & Wilkins, Lea & Febiger, Harwal, Rapid Science, Little Brown & Company, Harper & Row Medical, American Journal of Nursing Co, and Urban & Schwarzenberg - English Language, Raven Press, Paul Hoeber, Springhouse, Ovid), and the Anatomical Chart Company
8. **Third Party Material:** This permission does not apply to content that is credited to publications other than Wolters Kluwer Health, Inc. or its Societies. For images credited to non-Wolters Kluwer Health, Inc. books or journals, you must obtain permission from the source referenced in the figure or table legend or credit line before making any use of the image(s), table(s) or other content.
9. **Adaptations:** Adaptations are protected by copyright. For images that have been adapted, permission must be sought from the rightsholder of the original material and the rightsholder of the adapted material.
10. **Modifications:** Wolters Kluwer Health, Inc. material is not permitted to be modified or adapted without written approval from Wolters Kluwer Health, Inc. with the exception of text size or color. The adaptation should be credited as follows: Adapted with permission from Wolters Kluwer Health, Inc.: [the author(s), title of book, edition, copyright holder, year of publication] or [the author(s), titles of article, title of journal, volume number, issue number, inclusive pages and website URL to the journal page].
11. **Full Text Articles:** Republication of full articles in English is prohibited.
12. **Branding and Marketing:** No drug name, trade name, drug logo, or trade logo can be included on the same page as material borrowed from *Diseases of the Colon & Rectum, Plastic Reconstructive Surgery, Obstetrics & Gynecology (The Green Journal), Critical Care Medicine, Pediatric Critical Care Medicine, the American Heart Association publications and the American Academy of Neurology publications.*

22/05/2023, 21:36

RightsLink Printable License

13. **Open Access:** Unless you are publishing content under the same Creative Commons license, the following statement must be added when reprinting material in Open Access journals: "The Creative Commons license does not apply to this content. Use of the material in any format is prohibited without written permission from the publisher, Wolters Kluwer Health, Inc. Please contact permissions@lwj.com for further information."
14. **Translations:** The following disclaimer must appear on all translated copies: Wolters Kluwer Health, Inc. and its Societies take no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and are not liable for any errors which may occur.
15. **Published Ahead of Print (PAP):** Articles in the PAP stage of publication can be cited using the online publication date and the unique DOI number.
 - i. **Disclaimer:** Articles appearing in the PAP section have been peer-reviewed and accepted for publication in the relevant journal and posted online before print publication. Articles appearing as PAP may contain statements, opinions, and information that have errors in facts, figures, or interpretation. Any final changes in manuscripts will be made at the time of print publication and will be reflected in the final electronic version of the issue. Accordingly, Wolters Kluwer Health, Inc., the editors, authors and their respective employees are not responsible or liable for the use of any such inaccurate or misleading data, opinion or information contained in the articles in this section.
16. **Termination of Contract:** Wolters Kluwer Health, Inc. must be notified within 90 days of the original license date if you opt not to use the requested material.
17. **Waived Permission Fee:** Permission fees that have been waived are not subject to future waivers, including similar requests or renewing a license.
18. **Contingent on payment:** You may exercise these rights licensed immediately upon issuance of the license, however until full payment is received either by the publisher or our authorized vendor, this license is not valid. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of Wolters Kluwer Health, Inc.'s other billing and payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and publisher reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.
19. **STM Signatories Only:** Any permission granted for a particular edition will apply to subsequent editions and for editions in other languages, provided such editions are for the work as a whole in situ and do not involve the separate exploitation of the permitted illustrations or excerpts. Please view: [STM Permissions Guidelines](#)
20. **Warranties and Obligations:** LICENSOR further represents and warrants that, to the best of its knowledge and belief, LICENSEE's contemplated use of the Content as represented to LICENSOR does not infringe any valid rights to any third party.
21. **Breach:** If LICENSEE fails to comply with any provisions of this agreement, LICENSOR may serve written notice of breach of LICENSEE and, unless such breach is fully cured within fifteen (15) days from the receipt of notice by LICENSEE, LICENSOR may thereupon, at its option, serve notice of cancellation on LICENSEE, whereupon this Agreement shall immediately terminate.
22. **Assignment:** License conveyed hereunder by the LICENSOR shall not be assigned or granted in any manner conveyed to any third party by the LICENSEE without the consent in writing to the LICENSOR.
23. **Governing Law:** The laws of The State of New York shall govern interpretation of this Agreement and all rights and liabilities arising hereunder.
24. **Unlawful:** If any provision of this Agreement shall be found unlawful or otherwise legally unenforceable, all other conditions and provisions of this Agreement shall remain in full force and effect.

22/05/2023, 21:36

RightsLink Printable License

For Copyright Clearance Center / RightsLink Only:

1. **Service Description for Content Services:** Subject to these terms of use, any terms set forth on the particular order, and payment of the applicable fee, you may make the following uses of the ordered materials:
 - i. **Content Rental:** You may access and view a single electronic copy of the materials ordered for the time period designated at the time the order is placed. Access to the materials will be provided through a dedicated content viewer or other portal, and access will be discontinued upon expiration of the designated time period. An order for Content Rental does not include any rights to print, download, save, create additional copies, to distribute or to reuse in any way the full text or parts of the materials.
 - ii. **Content Purchase:** You may access and download a single electronic copy of the materials ordered. Copies will be provided by email or by such other means as publisher may make available from time to time. An order for Content Purchase does not include any rights to create additional copies or to distribute copies of the materials

Other Terms and Conditions:

v1.18

Questions? customercare@copyright.com.

Anexo G - Liberação para uso de imagem

20/08/2023, 20:26

RightsLink Printable License

GEORG THIEME VERLAG KG LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Aug 20, 2023

This Agreement between Ms. Marcela Scarpa ("You") and Georg Thieme Verlag KG ("Georg Thieme Verlag KG") consists of your license details and the terms and conditions provided by Georg Thieme Verlag KG and Copyright Clearance Center.

All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.

License Number	5571981343472
License date	Jun 18, 2023
Licensed Content Publisher	Georg Thieme Verlag KG
Licensed Content Publication	Indian Journal of Plastic Surgery
Licensed Content Title	Cleft palate repair and variations
Licensed Content Author	Karoon Agrawal
Licensed Content Date	Jan 1, 2009
Licensed Content Volume	42
Licensed Content Issue	S 01
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	non-commercial (non-profit)
Format	electronic
Portion	figures/tables/images
Number of figures/tables/images	1

20/08/2023, 20:26

RightsLink Printable License

Will you be translating?	yes
Distribution quantity	1
Title	HIPOPLASIA MAXILAR PRIMÁRIA DO PACIENTE COM FISSURA LABIOPALATINA TRANSFORAME UNILATERAL: CORRELAÇÃO COM DADOS CLÍNICOS
Institution name	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Expected presentation date	Nov 2023
Portions	Figure 1a-c
Specific Languages	portuguese
Requestor Location	Ms. Marcela Scarpa Avenida Itaboraí, 457 apto 191 São Paulo, 04135-000 Brazil Attn: Ms. Marcela Scarpa
Publisher Tax ID	13-5650435
Billing Type	Credit Card
Credit card info	Master Card ending in 8514
Credit card expiration	02/2029
Total	21.00 USD
Terms and Conditions	

Terms and Conditions

Introduction

The publisher for this copyrighted material is **Georg Thieme Verlag KG**, in the following referred to as **Publisher**. By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the Billing and Payment terms and conditions established by Copyright

20/08/2023, 20:26

RightsLink Printable License

Clearance Center, Inc. ("CCC"), at the time that you opened your CCC account and that are available at any time at <<http://myaccount.copyright.com>>).

Limited License

Publisher hereby grants to you a non-exclusive license to use this material. Licenses are for one-time use only with a maximum distribution equal to the number specified in the license. The first instance of republication or reuse granted by this license must be completed within 12 months of the date this license was granted (although copies prepared before the end date may be distributed thereafter).

Any and all third party content is expressly excluded from this permission. If the figure/table you wish to reproduce is credited to a source other than the publication (i. e. third party material) you will need to obtain permission from that copyright holder before making any use of the material.

Licences for reuse in a **dissertation/thesis** are limited to the depositary copies (non-profit and password-protected) that have to be delivered within the university system. Any further use and follow-up publications require separate permission.

Dissertations/theses delivered in Germany: permission may not be needed if reuse of the content is made in accordance with §60c UrhWissG (<https://www.bmjv.de/SharedDocs/Gesetzgebungsverfahren/Dokumente/BGBl-UrhWissG.html?nn=6712350>). If in doubt, please turn to permission@thieme.de

If you are **the author requesting full use of your article** in an Institutional Repository, be it as a **separate document or when your article is part of your thesis**, special rules apply.

For more detailed information, please check

(German version:)

<https://www.thieme.de/de/autorenounge/Autorenounge-Zeitschriftenautoren-Autorenrechte-95029.htm>

(English version:)

<https://www.thieme.de/de/autorenounge/artikel-teilen-107797.htm>

If you have identified yourself as a signatory to the **STM Permissions Guidelines**, permission is given according to the current version of these Guidelines (<https://www.stm-assoc.org/copyright-legal-affairs/permissions/permissions-guidelines/>).

If you are **publishing your work under an Open Access license**, it has to be made very clear next to the licensed content that the copyright stays with Publisher, and that any further reuse will need explicit permission from Publisher.

Any **photographs showing a recognizable person** cannot be licensed via RightsLink. For permission requests for any such photograph, please contact permission@thieme.de directly.

Geographic Rights: Scope

Licenses may be exercised anywhere in the world.

Any anatomical drawings by Karl Wesker or Markus Voll as contained in the Thieme Atlas of Anatomy authored by Schuenke et al., Gilroy, or Baker, etc. cannot be licensed via RightsLink. For permission requests for any such figure, please contact permission@thieme.de directly.

Altering/Modifying Material: Not Permitted

You may not alter or modify the material in any manner (except that you may use, within the scope of the license granted, one or more excerpts from the copyrighted material, provided that the process of excerpting does not alter the meaning of the material or in any way reflect

20/08/2023, 20:26

RightsLink Printable License

negatively on the publisher or any writer of the material), nor may you translate the material into another language.

Reservation of Rights

Publisher reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.

License Contingent on Payment

While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by publisher or by CCC) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and publisher reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.

Copyright Notice: Disclaimer

Must include the following copyright and permission notice in connection with any reproduction of the licensed material: "© Georg Thieme Verlag KG."

Warranties: None

Publisher makes no representations or warranties with respect to the licensed material and adopts on its own behalf the limitations and disclaimers established by CCC on its behalf in its Billing and Payment terms and conditions for this licensing transaction.

Indemnity

You hereby indemnify and agree to hold harmless publisher and CCC, and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.

No Transfer of License

This license is personal to you, but may be assigned or transferred by you to a business associate (or to your employer) if you give prompt written notice of the assignment or transfer to the publisher. No such assignment or transfer shall relieve you of the obligation to pay the designated license fee on a timely basis (although payment by the identified assignee can fulfill your obligation).

No Amendment Except in Writing

20/08/2023, 20:26

RightsLink Printable License

This license may not be amended except in a writing signed by both parties (or, in the case of publisher, by CCC on publisher's behalf).

Objection to Contrary Terms

Publisher hereby objects to any terms contained in any purchase order, acknowledgment, check endorsement or other writing prepared by you, which terms are inconsistent with these terms and conditions or CCC's Billing and Payment terms and conditions. These terms and conditions, together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein), comprise the entire agreement between you and publisher (and CCC) concerning this licensing transaction. In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall control.

Jurisdiction:

This license transaction shall be governed by and construed in accordance with the laws of the Federal Republic of Germany. You hereby agree to submit to the jurisdiction of the federal and state courts located in Berlin, Germany for purposes of resolving any disputes that may arise in connection with this licensing transaction.

Special Terms:

(v1.8, Nov 2022)

Questions? customer@copyright.com.

Anexo H - Liberação para uso de imagem



The Americleft Study: An Inter-Center Study of Treatment Outcomes for Patients with Unilateral Cleft Lip and Palate Part 2. Dental Arch Relationships

Author: Ronald Hathaway, John Daskalogiannakis, Ana Mercado, Kathleen Russell, et al.
Publication: Cleft Palate-Craniofacial Journal, The
Publisher: SAGE Publications
Date: 2011-05-01
Copyright © 2011, © SAGE Publications

Gratis Reuse

Permission is granted at no cost for use of content in a Master's Thesis and/or Doctoral Dissertation, subject to the following limitations. You may use a single excerpt or up to 3 figures tables; if you use more than those limits, or intend to distribute or sell your Master's Thesis/Doctoral Dissertation to the general public through print or website publication, please return to the previous page and select 'Republish in a Book/Journal' or 'Post on intranet/password-protected website' to complete your request.

[BACK](#) [CLOSE WINDOW](#)

APÊNDICE

Apêndice A - Dados complementares

Tabela 1 - Estatísticas descritivas da variável idade EOA na amostra

N	Média	DP	IQ	Mínimo	1ºQuartil	Mediana	3ºQuartil	Máximo
15	8,8	0,8	1,3	7,6	8,2	8,7	9,5	9,8

Gráfico 1 - Histograma da variável idade EOA

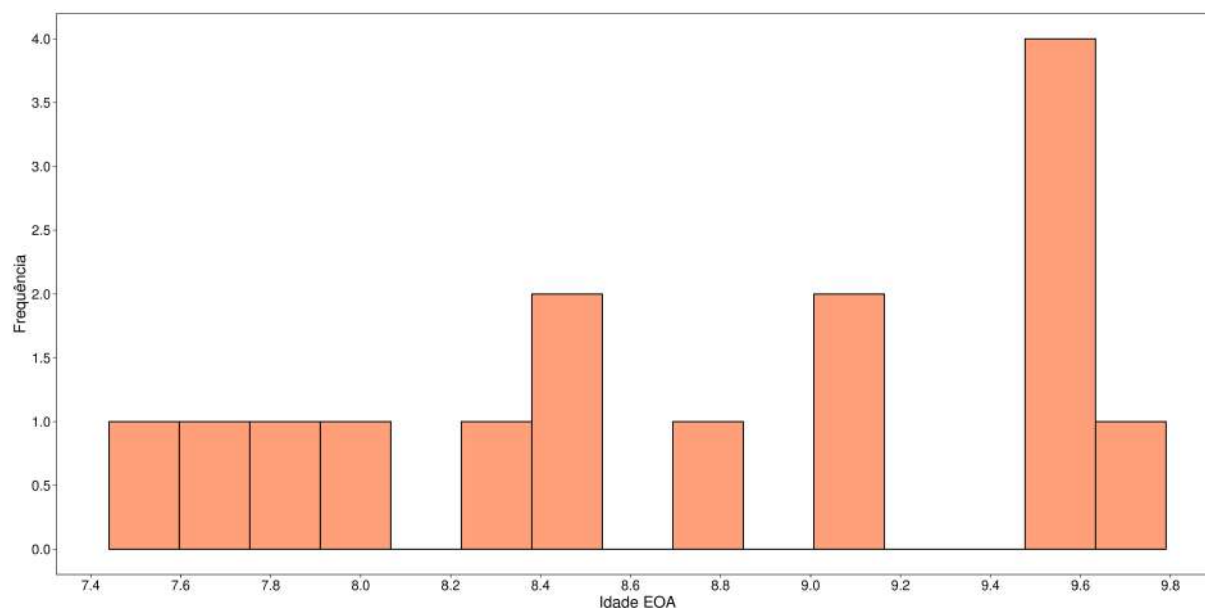


Tabela 2 - Estatísticas descritivas da variável idade na TC pré-EOA na amostra

N	Média	DP	IQ	Mínimo	1ºQuartil	Mediana	3ºQuartil	Máximo
15	8,17303217	0,69700771	0,70225873	7,22792608	7,77686516	8,05475702	8,47912389	9,48391513

Gráfico 2 - Histograma da variável idade na TC pré-EOA

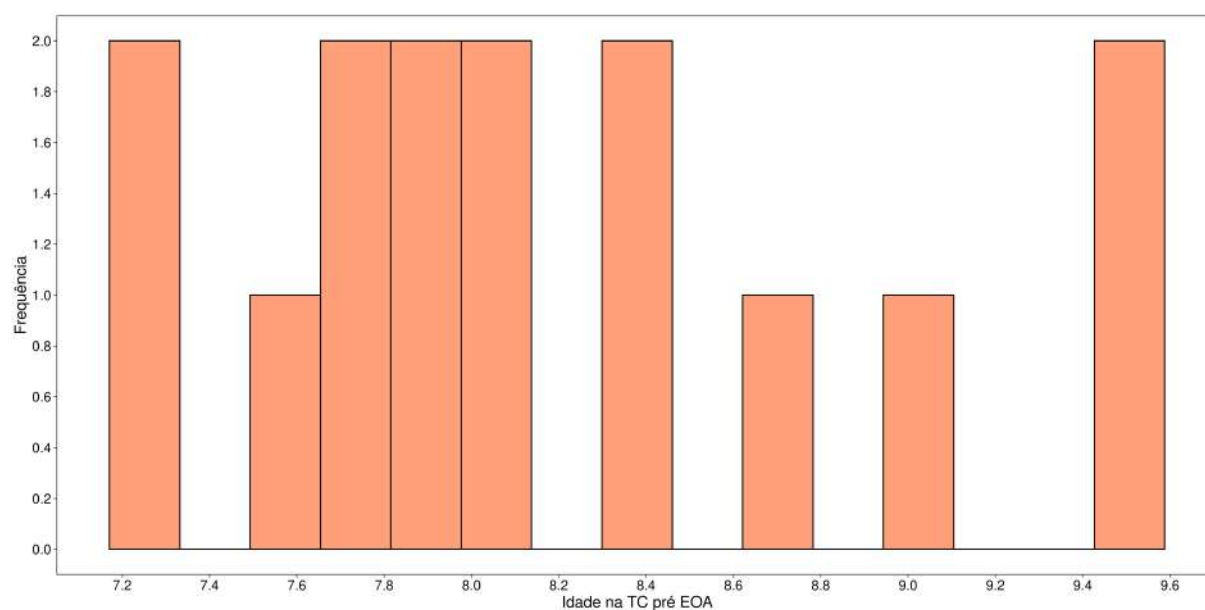


Tabela 3 - Estatísticas descritivas da variável idade na TC pós-EOA na amostra

N	Média	DP	IQ	Mínimo	1ºQuartil	Mediana	3ºQuartil	Máximo
15	10,5602555	1,82789978	1,56741958	8,22450376	9,48665298	10,1711157	11,0540726	14,2067077

Gráfico 3 - Histograma da variável idade na TC pós-EOA

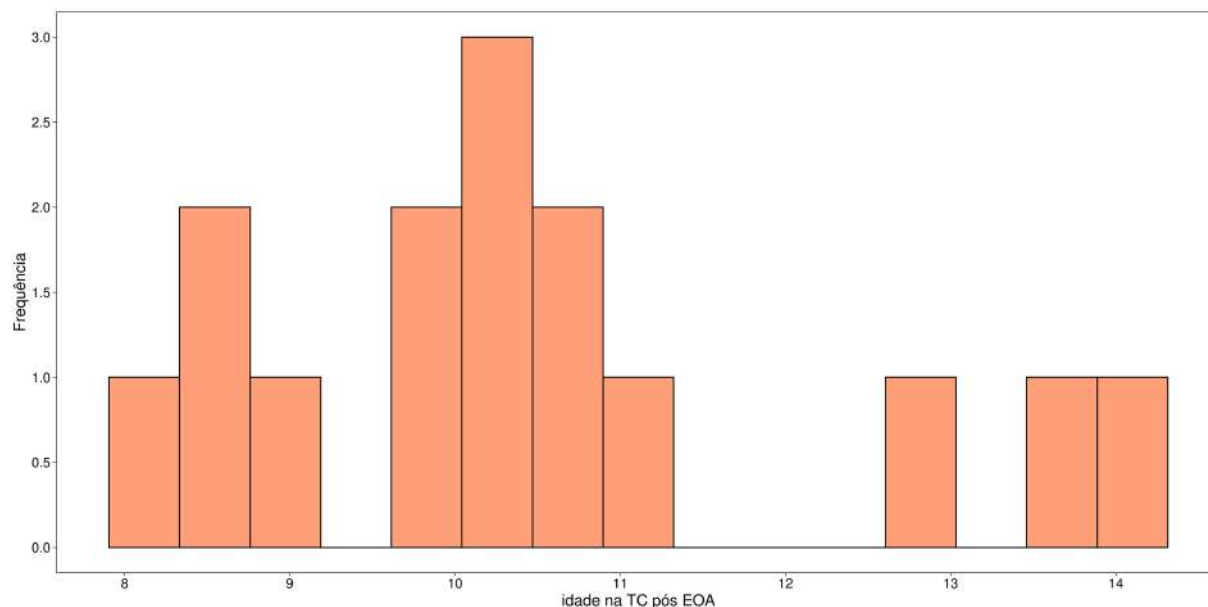


Tabela 4 - Estatísticas descritivas da diferença pós-EOA - pré-EOA da variável idade (T1 - T0 = 0: p < 0,001; T1-T0 = 2: p = 1). p valor obtido pelo Teste de Wilcoxon Pareado

N	Média	DP	IQ	Mínimo	1ºQuartil	Mediana	3ºQuartil	Máximo
15	2,38722336	1,8130404	1,42915811	0,45995893	1,33744011	1,80971937	2,76659822	5,7467488

Gráfico 4 - Histograma da diferença pós-EOA - pré-EOA da variável idade

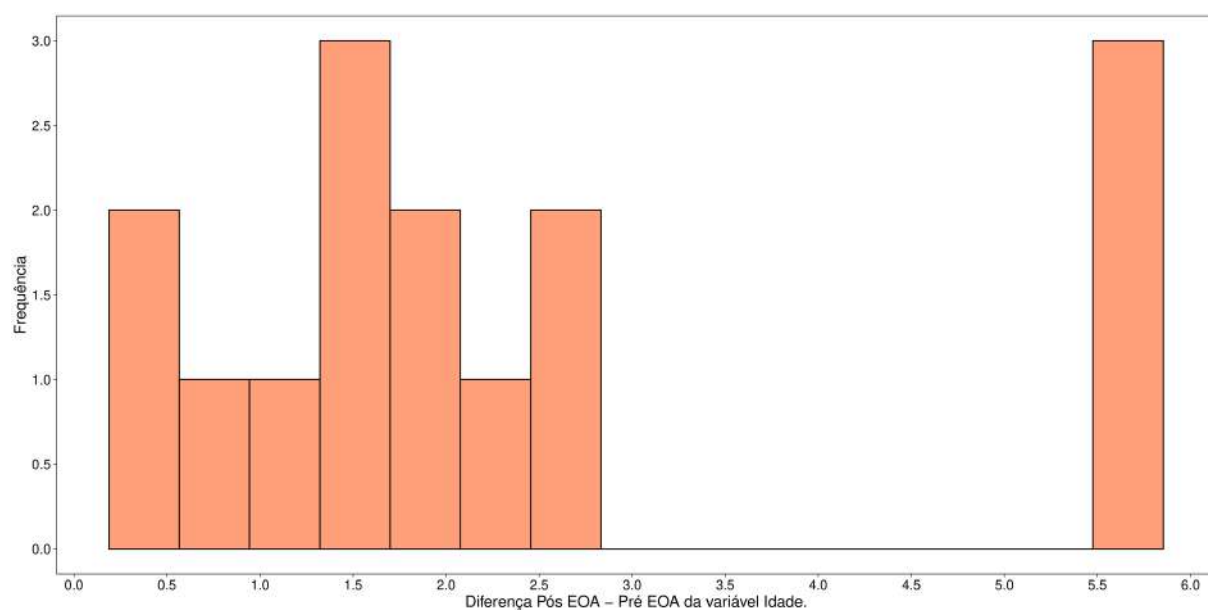


Tabela 5- Estatísticas descritivas da variável idade na amostra

N	Média	DP	IQ	Mínimo	1ºQuartil	Mediana	3ºQuartil	Máximo
24	9,08333333	1,31601066	2	7	8	9	10	11

Gráfico 5 - Histograma da variável idade

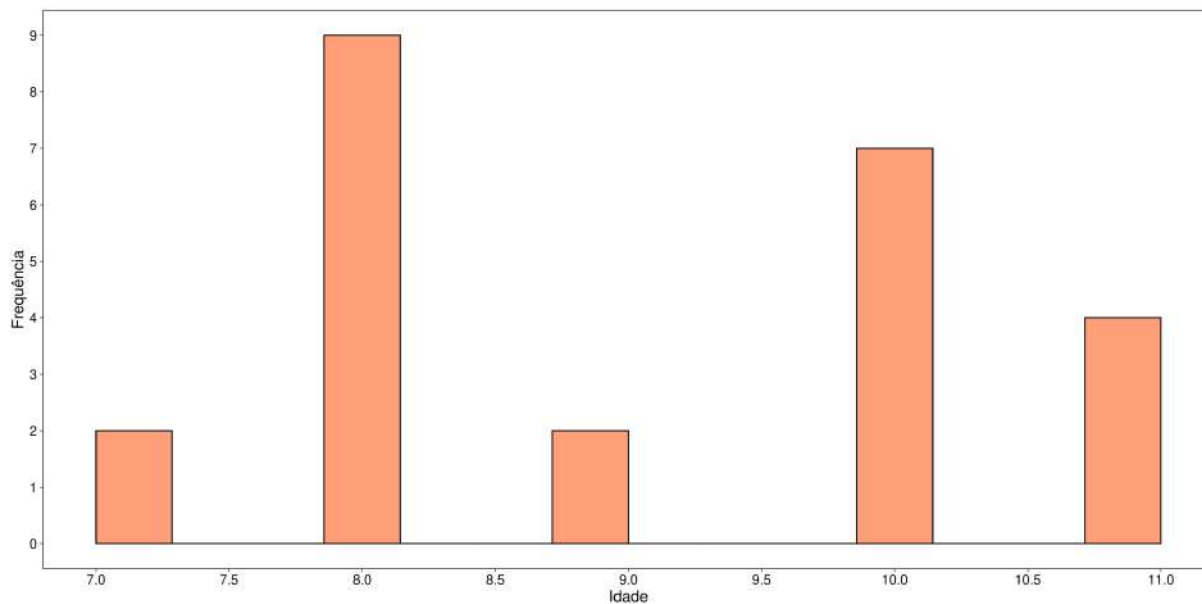


Gráfico 6 - Variável razão VF/VN no tempo pré-EOA

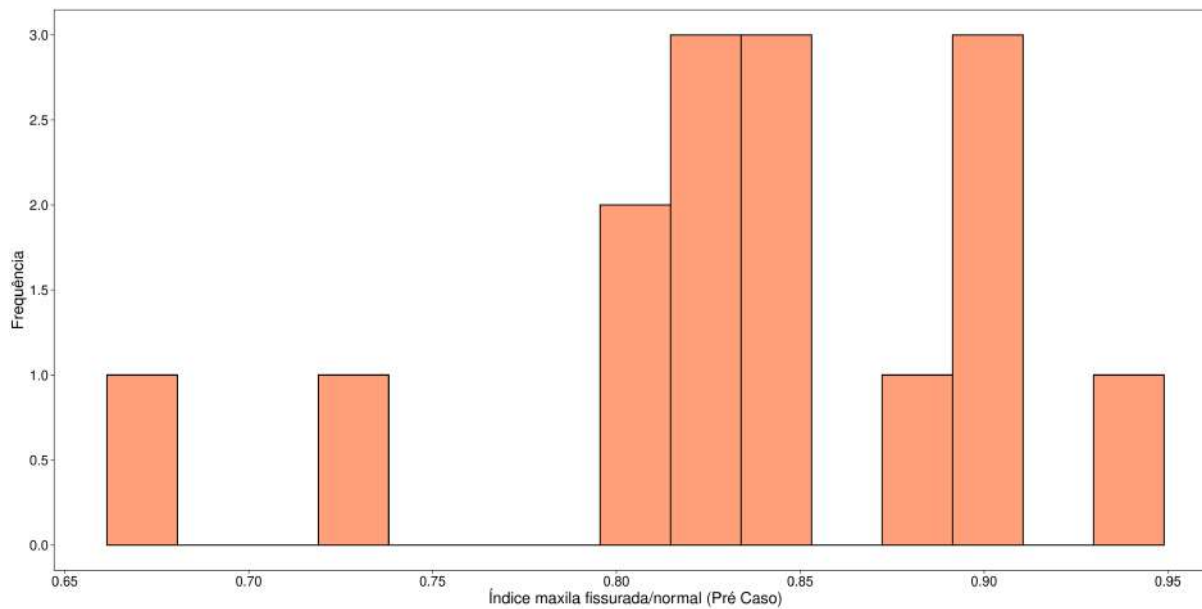


Gráfico 7 - Variável razão VF/VN no tempo pós-EOA

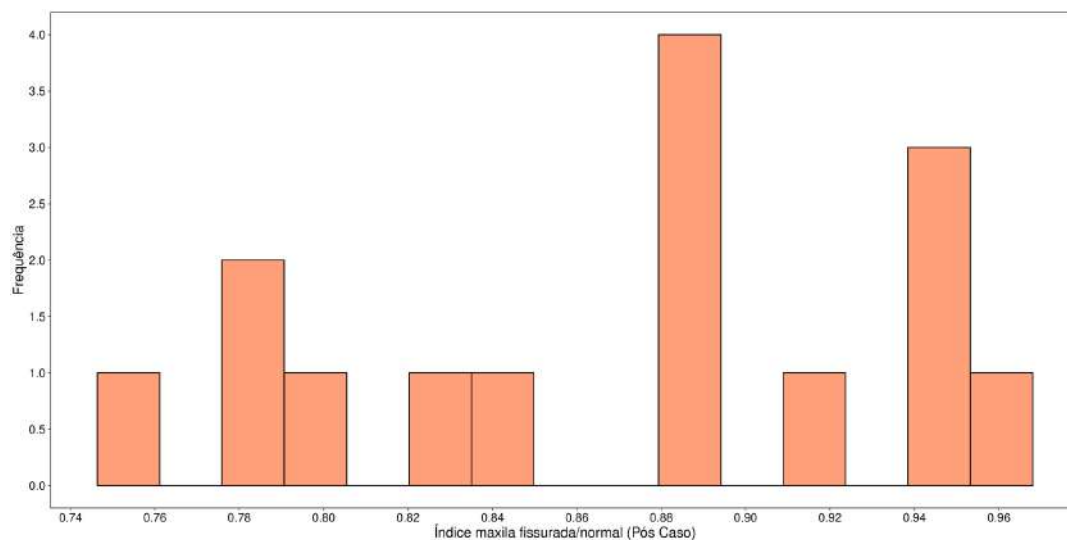


Gráfico 8 - Variável razão VSMF/VSMN no tempo pré-EOA

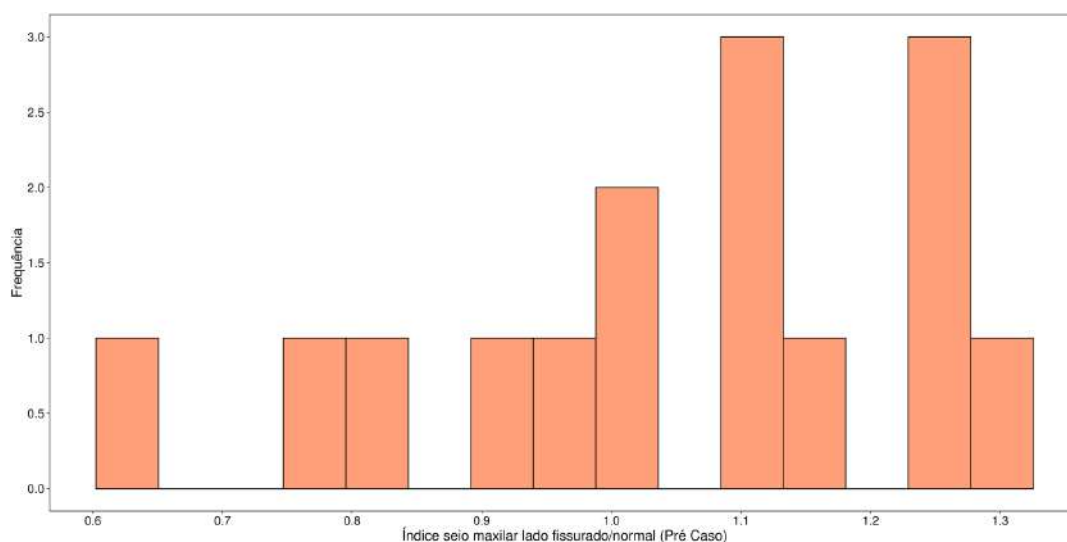


Gráfico 9 - Variável razão VSMF/VSMN no tempo pós-EOA

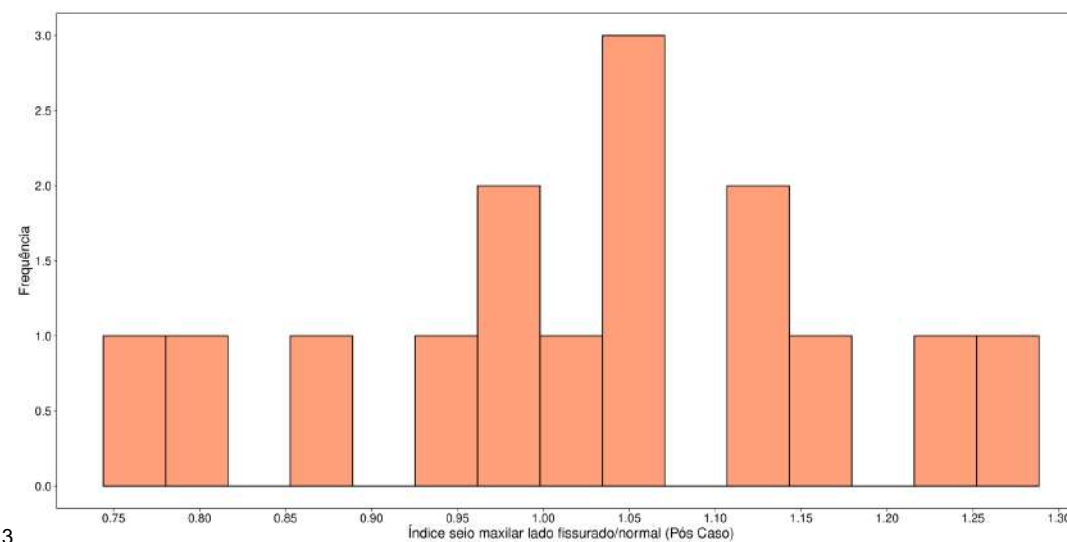


Gráfico 10 - Variável razão VD/VE no grupo controle

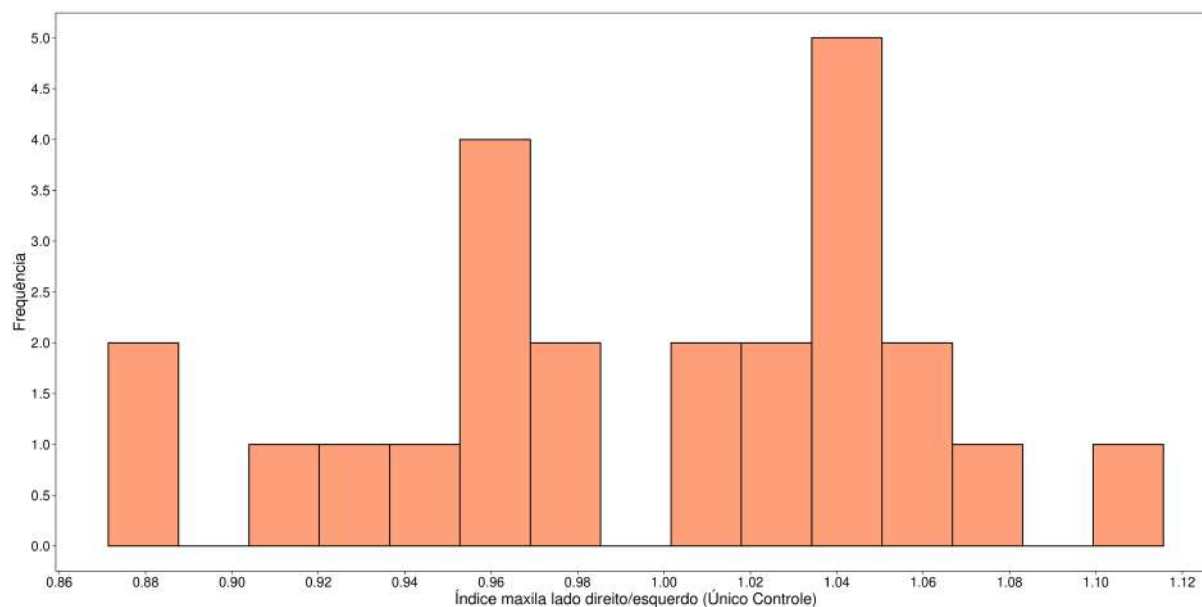


Gráfico 11 - Variável razão VSMD/VSME no grupo controle

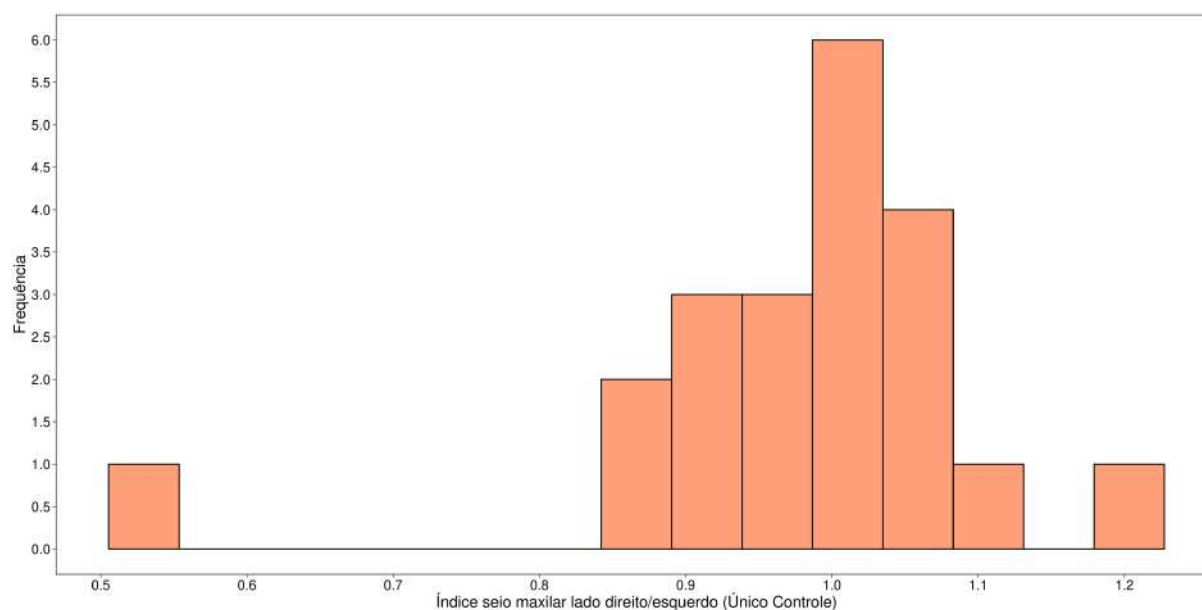


Tabela 6 - Estatística descritiva da diferença pós-pré da variável razão volumétrica da maxila fissurada/normal (p = 0,018). p valor obtido pelo Teste t Pareado)

N	Média	DP	IQ	Mínimo	1ºQuartil	Mediana	3ºQuartil	Máximo
15	0,03781515	0,0545882	0,06238031	-0,1035362	0,01442046	0,04167038	0,07680077	0,10482893

Gráfico 12 - Histograma da diferença pós-pré da variável razão volumétrica da maxila fissurada/normal

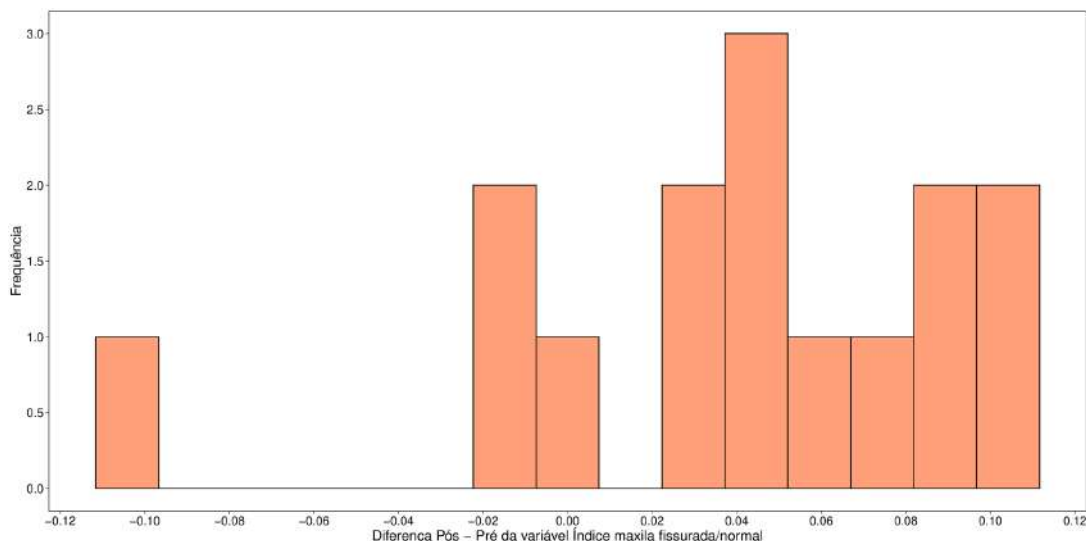


Tabela 7 - Estatística descritiva da diferença pós-pré da variável razão volumétrica do seio maxilar fissurado/normal (p = 0,605). p valor obtido pelo Teste t Pareado

N	Média	DP	IQ	Mínimo	1ºQuartil	Mediana	3ºQuartil	Máximo
15	-0,0115779	0,08475261	0,05406409	-0,1481367	-0,0533105	-0,0061549	0,00075354	0,16036502

Gráfico 13 - Histograma da diferença pós-pré da variável razão volumétrica do seio maxilar fissurado/normal

