

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS

Leonardo Pereira de Barros

ESTUDO MULTICÊNTRICO BRASILEIRO SOBRE HEREDITARIEDADE
NAS FISSURAS ORAIS NÃO SINDRÔMICAS E PERFIL DE EGRESSOS
DE UM PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO INTERDISCIPLINAR EM
ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE

Montes Claros, MG
2025

Leonardo Pereira de Barros

**ESTUDO MULTICÊNTRICO BRASILEIRO SOBRE HEREDITARIEDADE
NAS FISSURAS ORAIS NÃO SINDRÔMICAS E DO PERFIL DE
EGRESSOS DE UM PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
INTERDISCIPLINAR EM ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação
em Cuidado Primário em Saúde da Universidade Estadual
de Montes Claros, como parte das exigências para a
obtenção do título de Mestre em Cuidado Primário em
Saúde.

Área de concentração: Aspectos Clínicos dos Cuidados em
Saúde

Orientador: Prof. Dr. Hercílio Martelli Júnior
Coorientadora: Profa. Dra. Daniella Reis Barbosa Martelli

Montes Claros, MG
2025

FICHA CATALOGRÁFICA

Documento elaborado na biblioteca central da Unimontes, requerido **somente para a versão final da dissertação, no formato de CD.**

Universidade Estadual De Montes Claros

Reitor: Wagner de Paulo Santiago

Vice Reitor: Dalton Caldeira Rocha

Pró-Reitora de Pesquisa: Maria das Dores Magalhães Veloso

Coordenadoria de Acompanhamento de Projetos: Virgílio Mesquita Gomes

Coordenadoria de Iniciação Científica: João Marcus Oliveira Andrade

Coordenadoria de Inovação Tecnológica: Sara Gonçalves Antunes de Souza

Pró-reitor de Pós-Graduação: Marlon Cristian Toledo Pereira

Coordenadoria de Pós-graduação *Lato-sensu*: Cristiano Leonardo de Oliveira Dias

Coordenadoria de Pós-Graduação *Stricto-sensu*: Luciana Maria Costa Cordeiro

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CUIDADO PRIMÁRIO EM SAÚDE

Coordenadora: Josiane Santos Brant Rocha

Coordenador Adjunto: Antônio Prates Caldeira

MESTRANDO: LEONARDO PEREIRA DE BARROS

**ESTUDO MULTICÊNTRICO BRASILEIRO SOBRE HEREDITARIEDADE NAS
FISSURAS ORAIS NÃO SINDRÔMICAS E PERFIL DE EGRESSOS DE UM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO INTERDISCIPLINAR EM ATENÇÃO
PRIMÁRIA À SAÚDE**

BANCA (TITULARES)

Prof. Dr. Hercílio Martelli Júnior - Orientador/Presidente

ASSINATURAS

Prof.^a Dra. Daniella Reis Barbosa Martelli - Coorientadora

Prof.^a Dra. Simone Melo Costa - Unimontes

Prof. Dr. Antonio Luiz Barbosa Pinheiro - UFBA

BANCA (SUPLENTES)

Prof.^a Dra. Verônica Oliveira Dias - Unimontes

Prof.^a Dra. Luciana Colares Maia - Unimontes

[]APROVADO

[]REPROVADO

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que tudo pode, por ter me dado coragem e força para superar os desafios e chegar até este importante momento em minha vida.

Um agradecimento especial à minha esposa, Maria Inês, por ter sido mais do que uma companheira; uma verdadeira incentivadora e pilar de apoio durante toda essa jornada. Sem sua paciência e amor, nada disso teria sido possível.

Aos meus queridos filhos, Davi Lucas e Lavínia Clara, meu eterno amor e gratidão por terem compreendido os momentos em que tive que estar ausente. Vocês são a razão de todo meu esforço e dedicação.

À minha irmã Leandra, que esteve sempre próxima, mesmo quando eu precisava estar distante. Seu cuidado com minha família durante o período de dedicação a este curso foi um verdadeiro presente, que carregarei para sempre no meu coração.

Ao colega Sânzio, também mestrando de outro Programa de Pós-graduação na Unimontes, obrigado pelas incontáveis viagens no percurso de Januária a Montes Claros. Sua companhia transformou cada trajeto em um momento de crescimento e amizade.

Agradeço também ao colega Daniel Vinícius, pelo apoio e orientações nos momentos de dúvida e insegurança. Suas palavras de apoio foram essenciais para que eu não perdesse o foco e a confiança.

Ao orientador Hercílio e a coorientadora Daniella Martelli.

A todos os colegas da XVII Turma do PPGCPS da Unimontes, o meu mais profundo obrigado. Cada um de vocês foi essencial em diferentes etapas deste percurso, ajudando a moldar não apenas um profissional, mas também uma pessoa melhor.

“Mas os que esperam no Senhor renovarão as suas forças e subirão com asas como águias; correrão e não se cansarão; caminharão e não se fatigarão.”

(Isaías 40:31)

RESUMO

A presente dissertação elenca dois estudos com os objetivos de analisar a hereditariedade e o histórico familiar entre pacientes com fissuras orofaciais não sindrômicas (FONS) de diferentes regiões brasileiras e analisar o perfil e a trajetória de egressos do Programa de Pós-graduação Profissional *Stricto Sensu* em Atenção Primária Saúde. Nos dois estudos a análise estatística foi realizada utilizando o Statistical Package for the Social Sciences for Windows, Inc., EUA (SPSS®) versão 27.0. O primeiro é um estudo multicêntrico transversal, realizado em seis serviços especializados em fissuras orofaciais em diferentes regiões geográficas do Brasil. Incluiu 1.899 pacientes com fissura labial (FL), fissura palatina (FP) e fissura labiopalatina (FLP) não sindrômicas. Os dados foram obtidos dos registros clínicos dos pacientes, entre junho de 2023 e maio de 2024. O estudo caracterizou o histórico familiar como positivo ou negativo, o número de parentes afetados, categorizado como único ou múltiplo, e incluiu informações sobre o grau de parentesco e o tipo de fissura oral do familiar afetado. Havia 999 (52,6%) pacientes com FLP, 458 (24,11%) FP e 442 (23,27%) FL. Nos grupos FLP e FL observou-se predominância do gênero masculino (58,3%) e (23,3%) respectivamente. FL e FLP apresentaram proporções de hereditariedade semelhantes (32,8% e 32,4% respectivamente), enquanto a FP apresentou 26,2% dos casos de histórico familiar. Não houve diferença significativa entre FLP e FL em termos de histórico familiar, mas houve diferença significativa entre FLP vs. FP e FL vs. FP, com maior proporção de histórico familiar positivo para FLP e FL. O segundo é um estudo descritivo, transversal, quantitativo. A coleta de dados foi realizada a partir do acesso ao currículo Lattes de 119 egressos do Programa de Pós-graduação em Cuidado Primário em Saúde (PPGCPS), da Unimontes, entre fevereiro e junho de 2024. As variáveis analisadas foram: sexo, curso de graduação, ano de conclusão, tipo de instituição de formação, especialização e/ou residência concluída, ocupação profissional atual, estado de atuação e produção científica após a conclusão dos cursos. A análise das informações coletadas revelou que 17 egressos (14,4%) estão atualmente em estudos de doutorado. Houve predominância de mulheres 76 (63,86%), de médicos (49,15%) e profissionais formados em universidades públicas (62,71%). A maioria dos egressos atua no ensino (72,71%) e na assistência à saúde (35,30%). A trajetória destacada dos egressos reflete a importância do curso na formação profissional, especialmente em Minas Gerais, onde muitos ex-alunos permanecem trabalhando (96,58%). O estudo revelou que 31,01% dos participantes possuíam histórico familiar positivo para fissuras orais,

predominando entre parentes de terceiro grau. As variações regionais observadas entre Minas Gerais e Paraná evidenciam influências ambientais e genéticas. Quanto aos egressos, destaca-se a aplicação prática do conhecimento em saúde e educação, alinhada à proposta de um mestrado profissional, além da continuidade dos estudos por alguns ex-alunos, reafirmando o compromisso com a formação contínua.

Palavras-chave: Fissura labial. Fissura palatina. Estudo multicêntrico. Hereditariedade. História familiar.

ABSTRACT

This dissertation presents two studies aimed at analyzing heredity and family history among patients with non-syndromic orofacial clefts (NSOC) from different Brazilian regions and examining the profile and trajectory of graduates from the Professional Stricto Sensu Postgraduate Program in Primary Health Care. In both studies, statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences for Windows, Inc., USA (SPSS®) version 27.0. The first study is a multicenter, cross-sectional study conducted in six specialized orofacial cleft services across different geographic regions of Brazil. It included 1,899 patients with non-syndromic cleft lip (CL), cleft palate (CP), and cleft lip and palate (CLP). Data were obtained from patient clinical records between June 2023 and May 2024. Family history was categorized as positive or negative, the number of affected relatives as single or multiple, and details were gathered on the degree of kinship and the type of cleft affecting the relative. Among the participants, 999 (52.6%) presented with CLP, 458 (24.11%) with CP, and 442 (23.27%) with CL. Male predominance was observed in the CLP (58.3%) and CL (23.3%) groups. Similar proportions of heredity were found in CL (32.8%) and CLP (32.4%), while CP showed a lower proportion (26.2%). No significant difference was observed between CLP and CL regarding family history, but significant differences were found between CLP vs. CP and CL vs. CP, with CLP and CL showing higher proportions of positive family history. The second study is a descriptive, cross-sectional, quantitative study. Data were collected by accessing the Lattes Curriculum of 119 graduates from the Postgraduate Program in Primary Health Care (PPGCPS) at Unimontes between February and June 2024. Variables analyzed included sex, undergraduate degree, year of graduation, type of institution, completion of specialization and/or residency, current professional occupation, state of practice, and scientific production after graduation. The analysis revealed that 17 graduates (14.4%) are currently pursuing doctoral studies. Women were predominant (76; 63.86%), as were medical professionals (49.15%) and graduates from public universities (62.71%). Most graduates work in education (72.71%) and health care (35.30%). The notable career paths of the graduates reflect the program's importance in professional training, particularly in Minas Gerais, where many alumni remain employed (96.58%). The study revealed that 31.01% of participants had a positive family history of orofacial clefts, with a higher prevalence among third-degree relatives. Regional variations observed between Minas Gerais and Paraná highlight the influence of environmental and genetic factors. Regarding the

graduates, the practical application of knowledge in health and education aligns with the program's professional master's focus, while the continued studies of some alumni reaffirm a commitment to lifelong learning.

Keywords: Cleft lip. Cleft palate. Multicenter study. Heredity. Family history.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACPA	<i>American Cleft Palate-Craniofacial Association</i>
CI	Intervalo de Confiança
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
FISH	Hibridação Fluorescente <i>In situ</i>
FL	Fissura Labial
FLNS	Fissura labial Não Sindrômica
FO	Fisura Oral
FONS	Fissuras Orais Não Sindrômicas
FP	Fissura Palatina
FPNS	Fissura Palatina Não Sindrômica
FLP	Fissura de Lábio e Palato
FLPNS	Fissura de Lábio e Palato Não Sindrômica
GWAS	Estudo de Associação Genômica Ampla
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IPDTOC	<i>International Perinatal Database of Typical Oral Clefts</i>
NAM	Dispositivo de Moldagem Nasoalveolar
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i> (Razão de Chances)
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
RNA	Ácido Ribonucleico
SEAFESE	Serviço Especializado em Atendimento ao Fissurado do Estado de Sergipe
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TFG β	Fator de Crescimento Transformador Beta

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1 Possíveis genes e lócus genéticos responsáveis na etiologia de fissuras de lábio e/ou palato não sindrômicas e as técnicas utilizadas em suas descobertas.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Sequência de operações cirúrgicas para reparo de fissura de lábio e/ou palato realizadas em Serviços Europeus de tratamento de fissuras orais.

Artigo científico 1

Tabela 1 Descriptive and association (bivariate) analysis between non-syndromic orofacial cleft and independent variables.

Table 2 Comparison between types of non-syndromic orofacial cleft in relation to family history.

Table 3 Comparison between types of non-syndromic orofacial cleft in relation to sex and geographic region.

Table 4 Distribution about the affected relatives, with non-syndromic orofacial clefts, according to the degree of kinship.

Table 5 Comparison of total of affected relatives, in proportion, considering each group of types of non-syndromic orofacial cleft (case, n= 1,899; affected relatives, n= 637).

Table 6 Comparison of total of affected relatives, in proportion, considering each group of types of non-syndromic orofacial cleft by sex (case, n= 1,897; affected relatives, n= 637).

Artigo científico 2 (produto técnico)

Table 1 Number of dissertations from the postgraduate program in Primary Health Care supervised by professors between 2012 and 2023.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Artigo científico 1

- Figure 1 Geographic Distribution of nonsyndromic oral cleft (NSOC) cases across Brazil.
- Figure 2 Distribution of positive and negative family history across the three non-syndromic orofacial cleft groups.

Artigo científico 2 (produto técnico)

- Figure 1 Percentage of professional destination of graduates from the postgraduate program in Primary Health Care.
- Graph 1 Percentage of graduates from the Primary Health Care postgraduate program.
- Graph 2 Number of dissertations defended in the Primary Health Care postgraduate program, from 2012 to 2023.
- Graph 3 Percentage of graduates from the postgraduate program in Primary Health Care by occupation.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO/ REVISÃO DA LITERATURA.....	17
1.1 Prevalência e padrões geográficos das Fissuras Orais Não Sindrômicas: uma análise epidemiológica.....	19
1.2 Etiologia das Fissuras Orais Não Sindrômicas.....	23
1.3 Tratamento das Fissuras Orais Não Sindrômicas.....	29
1.4 O fator hereditariedade e Fissuras Orais Não Sindrômicas.....	36
2 OBJETIVOS.....	40
2.1 Objetivo Geral.....	40
2.2 Objetivos Específicos.....	40
3 METODOLOGIA: “História familiar de fissuras orofaciais não sindrômicas – um estudo multicêntrico brasileiro”.....	41
3.1 Desenho do estudo e participantes.....	41
3.2 Coleta de dados.....	41
3.3 Análise estatística e aspectos éticos	42
4 METODOLOGIA: “Avaliação de egressos de um programa de pós-graduação interdisciplinar em Atenção Primária à Saúde, com nota de excelência (CAPES)”.....	43
4.1 Desenho do estudo e participantes.....	43
4.2 Coleta de dados.....	43
4.3 Análise estatística e aspectos éticos.....	44
5 PRODUTOS.....	45
5.1 Artigo científico 1.....	46
5.2 Artigo científico 2 (produto técnico).....	54
6 CONCLUSÕES.....	69
REFERÊNCIAS.....	70
APÊNDICE A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	78
APÊNDICE B: Termo de Concordância da Instituição para Participação em Pesquisa.	81
APÊNDICE C: Convite	99
ANEXO A: Parecer Consustanciado do CEP	100

1 INTRODUÇÃO / REVISÃO DA LITERATURA

A fissura orofacial (FO) emerge como um dos defeitos congênitos mais comuns, manifestando-se na ausência de fusão adequada de estruturas faciais durante o desenvolvimento embrionário. Este fenômeno, que afeta populações globalmente, se categoriza principalmente em fissuras labiais (FL), fissuras palatinas (FP), ou uma combinação de ambas, denominadas fissuras labiopalatinas (FLP) (GONZÁLEZ-OSÓRIO *et al.*, 2011; MARAZITA, 2012; MONTEIRO *et al.*, 2020).

Observa-se uma discrepância na literatura acerca da prevalência dessas variações, com algumas pesquisas apontando as FL ou FP como mais comuns (FRANÇA; LOCKS, 2003), enquanto a maioria indica uma predominância de FLP. AFP isolada tende a ser mais prevalente no sexo feminino, uma peculiaridade atribuída aos processos palatinos que se fundem uma semana mais tarde neste grupo (COSTA *et al.*, 2013).

A hereditariedade desempenha um papel importante na etiologia das fissuras orofaciais não sindrômicas, embora o mecanismo exato ainda esteja sob investigação. Estudos genéticos e epidemiológicos têm procurado elucidar os padrões de herança, sugerindo uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais (GONZÁLEZ-OSÓRIO *et al.*, 2011; MARAZITA, 2012). Estas condições, caracterizadas pela separação incomum do lábio e/ou do palato, não estão vinculadas a síndromes genéticas específicas, o que as distingue das fissuras orais sindrômicas e aumenta a complexidade de suas causas e mecanismos subjacentes (MURRAY, 2002).

As fissuras orais não sindrômicas (FONS) são relativamente comuns, com uma prevalência média ao nascer estimada em 1:700, variando significativamente em diferentes populações devido a fatores genéticos e ambientais (VIEIRA, 2008). Esta variação é exemplificada pelo estudo conduzido em Minas Gerais, Brasil, onde a incidência foi observada em aproximadamente 1,46 crianças com FONS a cada 1.000 nascimentos (MARTELLI-JÚNIOR *et al.*, 2007). Tal dado sublinha não apenas a relevância clínica e social dessas malformações, mas também a necessidade de investigações mais aprofundadas sobre suas origens.

Além do impacto físico, as FONS acarretam consequências significativas para a qualidade de vida dos indivíduos afetados. Estudos indicam que pessoas com estas condições têm uma expectativa de vida reduzida, além de um risco elevado para diversas causas principais de morte quando comparadas à população em geral (MARTELLI *et al.*, 2010).

A compreensão das bases genéticas e dos fatores ambientais envolvidos na etiologia das FONS é necessária para o desenvolvimento de intervenções preventivas e terapêuticas mais eficazes (DIXON *et al.*, 2011).

A complexidade dos mecanismos moleculares durante o desenvolvimento embrionário, destacada nas investigações de Murray (2002) e Martelli-Júnior e colaboradores (2007), desafia os pesquisadores a desvendar como esses fatores interagem para causar fissuras orais. A natureza multifatorial destas condições sugere que a predisposição genética, quando combinada com certos fatores ambientais, pode aumentar o risco de FONS, implicando a necessidade de um enfoque holístico e multidisciplinar para o estudo e tratamento dessas malformações (DIXON *et al.*, 2011).

As fissuras orais constituem uma anomalia congênita caracterizada pela falta de fusão dos tecidos do lábio e/ou palato durante o desenvolvimento fetal. A presença desta alteração congênita impõe desafios significativos à criança logo após o nascimento, sobretudo no que diz respeito à alimentação, além de acarretar complicações à saúde do recém-nascido, incluindo anemia, pneumonia, desnutrição e infecções. Dada a gravidade dessas complicações, recomenda-se que os indivíduos com fissura recebam acompanhamento médico especializado em hospitais dedicados às anomalias craniofaciais (LISBÔA; ROCHA; PINI, 2011; NAZARÉ; OLIVEIRA; SILVA, 2021).

Ademais, a malformação não se limita a implicações funcionais; ela também afeta a estética facial, podendo resultar em perturbações emocionais e psicológicas tanto para a criança quanto para a mãe. Estas questões sublinham a importância de um cuidado interdisciplinar que enderece tanto as necessidades médicas quanto psicossociais dos pacientes e suas famílias (LISBÔA; ROCHA; PINI, 2011; NAZARÉ; OLIVEIRA; SILVA, 2021).

Do ponto de vista ambiental, a literatura científica evidencia uma série de fatores associados ao aumento do risco de FONS. Fatores como tabagismo, consumo de álcool, uso de

determinados medicamentos, influências dietéticas, idade avançada dos genitores e exposição a agentes químicos, incluindo agrotóxicos, são identificados como contribuintes potenciais para a ocorrência dessas malformações (SILVESTRE *et al.*, 2020).

A pesquisa sobre fissuras orais nas últimas duas décadas tem se expandido, cobrindo áreas como causas, prevalência, prevenção, tratamento, serviços de saúde e impactos na saúde e vida socioeconômica de pacientes e suas famílias. O Brasil, com sua alta incidência de recém-nascidos com fissuras orais e uma população geneticamente diversa, emergiu como um campo fértil para estudos genéticos, particularmente aqueles focados em mapeamento por miscigenação (WEHBY, 2013).

Essa diversidade genética brasileira oferece uma oportunidade única para investigar a hereditariedade das fissuras orais não sindrômicas. Estudos focados no contexto brasileiro podem revelar *insights* valiosos sobre os mecanismos genéticos subjacentes a estas condições, facilitando o desenvolvimento de estratégias de prevenção mais eficazes e tratamentos personalizados. Com a evolução contínua das técnicas genômicas e a crescente capacidade de análise de dados, espera-se que a pesquisa futura possa desvendar os padrões complexos de herança envolvidos nas fissuras orais não sindrômicas (WEHBY, 2013).

Por meio de uma compreensão mais profunda da etiologia das FONS, pode-se esperar avanços significativos no cuidado e prevenção dessas condições, melhorando a qualidade de vida dos indivíduos afetados e de suas famílias. Entretanto, a investigação sobre a distribuição familiar das FONS e o risco associado entre parentes de primeiro e segundo grau tem sido limitada. A herança genética desempenha um papel de destaque na predisposição às fissuras orais, mas a dinâmica exata dessa transmissão ainda requer uma investigação aprofundada.

Este estudo propôs expandir o conhecimento sobre a hereditariedade das fissuras orais não sindrômicas, explorando a prevalência e a distribuição dessas condições em famílias afetadas.

1.1 Prevalência e padrões geográficos das Fissuras Orais Não Sindrômicas: uma análise epidemiológica

A prevalência das fissuras orais destaca a necessidade de compreensão detalhada de sua etiologia, impacto e distribuição demográfica. A relevância desta investigação é enfatizada pelos dados apresentados por Mossey *et al.* (2009), que classificam as fissuras orais entre as anomalias genéticas mais prevalentes no mundo.

Dentre as fissuras orais, aproximadamente 70% dos casos são identificados como não sindrômicos (FONS). Isso significa que as fissuras ocorrem sem a presença de alterações sistêmicas ou cognitivas associadas, representando manifestações isoladas. Tal distinção é fundamental para o diagnóstico, tratamento e aconselhamento genético dos pacientes e suas famílias (MARTELLI-JÚNIOR *et al.*, 2007; DIXON *et al.*, 2011). A especificidade da FONS destaca a importância de abordagens direcionadas no manejo clínico e na pesquisa.

A pesquisa epidemiológica sobre FONS é importante não apenas para entender sua prevalência e distribuição, mas também para identificar populações de risco, padrões de herança e possíveis fatores ambientais contribuintes. Esta compreensão pode levar ao desenvolvimento de estratégias de saúde pública direcionadas para a prevenção e a melhoria dos cuidados e tratamentos oferecidos aos pacientes (SOUSA; RONCALLI, 2021).

As fissuras orais, abrangendo tanto as fissuras labiais (FL) quanto as palatinas (FP), constituem algumas das malformações congênitas mais comuns observadas em neonatos. A incidência dessas condições é influenciada por uma interação complexa de fatores genéticos e ambientais, resultando em uma variação significativa em diferentes populações e regiões geográficas. Segundo o grupo de trabalho *International Perinatal Database of Typical Oral Clefts* (IPDTOC WORKING GROUP, 2011), a prevalência global de FONS é estimada em 9,92 a cada 10.000 nascimentos, dividindo-se em 3,28 para FL e 6,64 para FP. Essa estimativa ressalta a variabilidade da ocorrência dessas malformações entre diferentes populações.

A incidência de FONS varia consideravelmente ao redor do mundo, com maiores taxas observadas no Japão, México, América do Sul, Europa Ocidental e Canadá. Este fenômeno pode ser atribuído a diferenças na predisposição genética, exposição a fatores de risco ambientais e socioeconômicos, bem como à eficácia dos programas de saúde materno-infantil (IPDTOC WORKING GROUP, 2011). Estes dados sublinham a necessidade de estratégias de

saúde pública personalizadas, focadas na prevenção e no diagnóstico precoce dessas condições, especialmente nas regiões de alta incidência.

No contexto brasileiro, estudos realizados por Rodrigues *et al.* (2009) e Tamburini *et al.* (2020) indicam que a frequência de nascidos vivos com FONS varia entre 0,36 a 1,54 a cada 1.000 nascimentos. Tal variação sugere a influência de fatores regionais específicos, incluindo aspectos genéticos da população, políticas de saúde pública, acesso a cuidados pré-natais e exposição a riscos ambientais.

A colaboração internacional e a troca de dados entre países possibilitam avanços nessa área, permitindo a identificação de padrões globais e a implementação de estratégias preventivas mais eficientes. Assim, os dados apresentados por IPDTC Working Group (2011), Rodrigues *et al.* (2009) e Tamburini *et al.* (2020) constituem uma base valiosa para futuras pesquisas e iniciativas de saúde pública destinadas a mitigar o impacto das FONS em nível global.

Na América Latina, um estudo abrangente realizado na Colômbia com 15.225 pessoas afetadas por FONS, descobriu que a prevalência era de 6 a cada 10.000 nascidos vivos. Interessantemente, entre 2014 e 2017, observou-se um aumento na prevalência das FL de 17,4% para 34,2%, enquanto as FP diminuíram de 32,9% para 20,2%. As FLP, por outro lado, tiveram uma leve queda na prevalência de 49,6% para 45,5% (ALONSO; BRIGETTY, 2020). Este estudo destaca a dinâmica variável da prevalência dessas condições em uma população específica ao longo do tempo.

Na Ásia, dois estudos destacam a incidência e a prevalência das fissuras orais. Na China, a incidência foi relatada como sendo de 1,35 a cada 1.000 nascidos vivos. Neste contexto, a FL apresentou a maior prevalência (63,03%), seguida pela FLP (25,21%) e pela FP (7,91%) (WANG *et al.*, 2018). Por outro lado, na Tailândia, um estudo de base populacional encontrou uma incidência ligeiramente maior, com 1,44 indivíduos a cada 1.000 apresentando algum tipo de FO. A FLP foi a mais comum (45,0%), seguida pela FP (29,0%), e de 186.393 indivíduos estudados, 15% apresentavam associação com alguma anomalia congênita (JARURATANASIRIKUL *et al.*, 2016).

Na Europa, um estudo realizado nos Países Baixos encontrou uma predominância das FL, com ou sem a presença da FP, em 67% dos casos em uma amostra de 3.308 indivíduos. Notavelmente, 13,0% dos indivíduos apresentavam anomalias em outros órgãos, e 9,9% tinham alguma síndrome com defeito cromossômico (ROZENDAAL *et al.*, 2011). Este estudo ressalta a importância de considerar as fissuras orais não apenas como condições isoladas, mas também em relação a outras anomalias congênitas e síndromes.

No Brasil, estudos regionais proporcionam um panorama sobre a prevalência dessas malformações. Por exemplo, no Paraná, foi observada uma prevalência de 21,2% para a FP, 23,8% para a FL e 55% para a FLP, em uma amostra de 2.356 pacientes. Ressalta notar que, dentre estes, 15,3% apresentavam alguma síndrome associada à presença de algum subtipo de fissura (SOUZA; RASKIN, 2013). Este dado é particularmente relevante, uma vez que destaca a importância de diferenciar as fissuras orais sindrômicas das não sindrômicas para um correto diagnóstico e abordagem terapêutica.

Em contrapartida, no estado de Minas Gerais, um perfil epidemiológico distinto foi identificado: a prevalência foi de 39,6% para FLP, 38,0% para a FL e 22,2% para a FP (MARTELLI-JÚNIOR *et al.*, 2007). Essas discrepâncias regionais evidenciam a necessidade de investigações locais, que considerem as particularidades genéticas e ambientais da população estudada.

Os estudos epidemiológicos sobre FONS indicam uma predisposição sexual diferenciada dependendo do tipo de fissura. Em geral, as FLP apresentam uma maior incidência no sexo masculino, enquanto as FP são mais frequentemente observadas no sexo feminino. Essa diferença é substanciada por uma variedade de pesquisas que relatam *odds ratio* (OR) variando de 1,2 a 2,5, sugerindo que o sexo masculino tem uma probabilidade significativamente maior de desenvolver FLP em comparação ao sexo feminino (MARTELLI-JÚNIOR *et al.*, 2007; GARDENAL *et al.*, 2011; COUTINHO *et al.*, 2009; CUOZZO *et al.*, 2016; HLONGWA; LEVIN; RISPEL, 2019).

A predileção das FP pelo sexo feminino é corroborada por diversos estudos que apontam para uma associação entre o tipo de fissura e o sexo, com a porcentagem de casos variando de 43,6% a 70% nos grupos analisados (MARTELLI-JÚNIOR *et al.*, 2007; ZANDI; HEIDARI, 2011; HLONGWA; LEVIN; RISPEL, 2019; FERRARI-PILONI *et al.*, 2021; SILVA *et al.*,

2021). Um levantamento epidemiológico realizado no Japão encontrou uma razão de 4:1 favorável à presença da FP no sexo feminino, reforçando a necessidade de compreender as dinâmicas específicas de gênero nas fissuras orais não sindrômicas (KOGA *et al.*, 2016).

1.2 Etiologia das Fissuras Orais Não Sindrômicas

A etiologia das FONS envolve uma complexa interação entre predisposição genética e fatores ambientais (TAMBURINI *et al.*, 2012; MOSSEY *et al.*, 2017). Entre os fatores de risco ambientais, estão incluídos tanto elementos internos ao organismo materno quanto externos, como a exposição a certos medicamentos, substâncias tóxicas, deficiências nutricionais, e condições de saúde da mãe durante a gravidez. Estes fatores podem influenciar negativamente o desenvolvimento facial do feto, particularmente durante o primeiro trimestre da gestação, período crítico para a formação da face e do lábio, que se encontram completamente formados até a oitava semana de vida intrauterina (HODGKINSON *et al.*, 2005; HAMMOND; DIXON, 2022). O intervalo de tempo mais suscetível ao desenvolvimento das FONS estende-se da quarta até a 12^a semana de gestação (SREEJITH *et al.*, 2018), momento em que ocorrem os processos de fusão dos tecidos que formarão o lábio superior e o palato.

Os estudos epidemiológicos têm mostrado variações significativas na prevalência das FONS entre diferentes populações, sugerindo a influência de fatores étnicos, geográficos e socioeconômicos (MOSSEY *et al.*, 2017).

O conhecimento atual sobre as fissuras orais é resultado de avanços significativos na genética molecular, epidemiologia e ciências ambientais. Contudo, ainda há muito a ser explorado sobre as causas exatas e os mecanismos pelo qual os fatores de risco interagem para causar essa condição (MACHADO *et al.*, 2018).

A genética desempenha um papel importante na susceptibilidade às FONS, conforme evidenciado por estudos que apontam a condição genética como um fator de risco significativo (MACHADO *et al.*, 2018). Além disso, a idade dos pais tem sido associada a um risco aumentado, com pesquisas indicando que a idade avançada de ambos os pais contribui para a prevalência dessas fissuras (HERKRATH *et al.*, 2012; HERMANN *et al.*, 2018).

Fatores ambientais e comportamentais também têm sido amplamente estudados. O tabagismo materno, tanto ativo quanto passivo, é um dos fatores de risco mais documentados, com múltiplas investigações corroborando sua associação com as FONS (LORENTE *et al.*, 2000; RAUT *et al.*, 2019; ALTOÉ *et al.*, 2020). Da mesma forma, a exposição à poluição ambiental emergiu como um fator de risco preocupante, com estudos recentes destacando sua influência (COUTINHO *et al.*, 2009; ZHAO *et al.*, 2018; PADULA *et al.*, 2021; YU *et al.*, 2021).

O consumo de álcool durante a gravidez e o uso de certos medicamentos maternos têm sido identificados como fatores de risco adicionais, com pesquisas apoiando essa associação (LORENTE *et al.*, 2000; KÄLLÉN, 2003; LEITE; PAUMGARTTEN; KOIFMAN, 2005; JIA *et al.*, 2010; ZANDI; HEIDARI, 2011; JACKSON *et al.*, 2016; ALTOÉ *et al.*, 2020). Doenças como infecções virais ou bacterianas, diabetes gestacional, obesidade materna, hipertensão e doenças autoimunes durante a gravidez também foram relacionadas a um risco aumentado de FONS, ampliando o espectro de fatores de risco potenciais (JIA *et al.*, 2010).

A consanguinidade entre os pais é outro aspecto que merece atenção, com estudos mostrando uma correlação significativa entre a proximidade genética dos pais e a incidência de FONS (AQUINO *et al.*, 2011; SABBAGH *et al.*, 2014). Paralelamente, históricos familiares de fissuras e ocorrências de natimortos foram identificados como indicadores de risco (ZANDI; HEIDARI, 2011; TAMBURINI *et al.*, 2012; BURG *et al.*, 2016).

As variações étnicas nos padrões de incidência das FONS sugerem que fatores genéticos e ambientais específicos podem influenciar as taxas de prevalência em diferentes populações (MOSSEY *et al.*, 2009). Esta variabilidade evidencia a importância de abordagens epidemiológicas diversificadas e culturalmente sensíveis no estudo das FO. Uma revisão de literatura que incorporou exclusivamente metanálises revelou que dentre os fatores externos, o tabagismo materno, alcoolismo durante a gestação, bem como o uso de medicamentos específicos como beta-bloqueadores, benzodiazepínicos e anticonvulsivantes estão fortemente relacionados ao surgimento das fissuras (SUAZO, 2022). Por outro lado, o consumo de ácido fólico e a suplementação de outras vitaminas emergem como elementos protetores significativos contra essa condição (SUAZO, 2022).

Os mecanismos subjacentes a essas associações também foram explorados. A influência do tabagismo, por exemplo, parece residir na ação da nicotina, que induz a apoptose celular embrionária e promove estresse oxidativo nos ácidos nucléicos, além de afetar a metilação do DNA no cordão umbilical, uma região próxima aos genes implicados nas fissuras orais (ZHAO; REECE, 2005; MUKHOPADHYAY; GREENE; PISANO, 2015; JOUBERT *et al.*, 2016; MACHADO *et al.*, 2016; SUAZO, 2022). Em contrapartida, os efeitos do consumo de álcool durante a gestação ainda não foram totalmente elucidados (GARLAND; REYNOLDS; ZHOU, 2020).

Adicionalmente, estudos indicam que a residência materna em áreas rurais está correlacionada a um risco aumentado de FONS (KAPOS *et al.*, 2021). Este achado é corroborado por trabalhos que destacam uma prevalência mais alta dessas malformações entre indivíduos de menor status socioeconômico, muitos dos quais residem em regiões rurais (BURG *et al.*, 2016). Este aspecto sugere uma complexa interação entre fatores ambientais e socioeconômicos na etiologia das fissuras orais.

Outro vetor de pesquisa é o impacto das condições climáticas na gestação e o risco de malformações congênitas. Estudos têm examinado como eventos de calor extremo podem afetar a saúde fetal, porém, os resultados sobre sua associação com as FONS são inconclusivos, requerendo investigações futuras mais detalhadas sobre a exposição e seus efeitos (SOIM *et al.*, 2017).

A formação do sistema craniofacial durante o desenvolvimento embrionário é um processo altamente regulado, onde a sinalização do fator de crescimento beta (TFG β) desempenha um papel essencial. Alterações nesse sinalizador podem levar a malformações, incluindo as fissuras labiais e palatinas não sindrômicas. Nesse contexto, o uso de beta-bloqueadores, frequentemente prescritos para tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS) e arritmias cardíacas, emergiu como um fator de risco potencial. Estudos evidenciam uma associação significativa entre o consumo desses medicamentos e o aumento na incidência de FONS. Acredita-se que essa associação seja mediada pela interferência na sinalização de TFG β , fundamental para o desenvolvimento craniofacial (SLOAN *et al.*, 2010; REYNOLDS *et al.*, 2020; SUAZO, 2022).

Paralelamente, a própria HAS tem sido investigada como um fator de risco independente para a formação de fissuras orais, apontando uma correlação entre a hipertensão arterial e o aumento no risco de FONS (LEBBY; TAN; BROWN, 2010; SILVA *et al.*, 2018; ALTOÉ *et al.*, 2020). Essa relação sugere que as condições sistêmicas maternas, como a HAS, podem influenciar adversamente o desenvolvimento fetal, possivelmente através de mecanismos que afetam a vascularização ou o fornecimento de nutrientes essenciais durante o desenvolvimento craniofacial (TAN; BROWN, 2010).

Além disso, o papel dos anticonvulsivantes, especificamente a fenitoína, tem sido objeto de estudo no contexto das fissuras orais. Em experimentos realizados com camundongos observou-se que a hipóxia induzida pelo uso de fenitoína pode levar a mutações no gene MSX1, resultando em FL. Este mecanismo propõe que a hipóxia, um efeito adverso conhecido dos anticonvulsivantes, pode comprometer o desenvolvimento craniofacial ao induzir alterações genéticas específicas (NAKATOMI *et al.*, 2020).

Anormalidades nesse processo podem levar a malformações como as fissuras labiais e palatinas não sindrômicas. Estudos genômicos amplos têm identificado uma variedade de genes, cromossomos e marcadores moleculares implicados na etiologia das FONS (DIXON *et al.*, 2011; YUAN; BLANTON; HECHT, 2011; LUDWIG *et al.*, 2012; RAHIMOV; JUGESSUR; MURRAY, 2012; ADEYEMO; BUTALI, 2017; INDENCLEEF *et al.*, 2021; ALADE; AWOTOYE; BUTALI, 2022; AWOTOYE *et al.*, 2022; HAMMOND; DIXON, 2022). A mutação desses elementos genéticos durante o desenvolvimento embrionário pode resultar em fissuras orais, refletindo a complexidade e a multifatorialidade dessas condições (YUAN; BLANTON; HECHT, 2011).

Os principais genes e loci genéticos associados às FONS são evidenciados por uma vasta literatura e representam um espectro amplo de potenciais marcadores para essas malformações. No entanto, é importante notar que a manifestação dessas condições envolve não apenas fatores genéticos isolados, mas também suas interações com elementos ambientais. A compreensão da etiologia das FONS, portanto, requer uma abordagem abrangente que considere ambos os aspectos genéticos e ambientais (INDENCLEEF *et al.*, 2021).

É importante destacar a pesquisa conduzida por Azevedo *et al.* (2020), que, em um estudo clínico com 833 pacientes brasileiros, identificou a relevância do gene GRHL e suas interações com as proteínas VAX1, NTN1, FOXE1, e FAM49A na patogênese das FONS. Estes achados são significativos, pois sublinham a complexidade dos mecanismos genéticos envolvidos e sugerem que a interação entre múltiplos genes desempenha um papel importante no desenvolvimento dessas malformações.

Complementarmente, Aquino *et al.* (2014) investigaram marcadores moleculares em pacientes com FONS, comparando-os com um grupo controle oriundo de diferentes regiões do Brasil. Os autores observaram uma associação significativa entre as fissuras não sindrômicas e os marcadores genéticos situados em 1p36 (rs742071), 15q22 (rs1873147), e 17p22 (rs227731). Esses resultados reforçam a hipótese de que variações genéticas específicas estão relacionadas ao surgimento dessas condições, ampliando o entendimento sobre sua etiologia.

Além disso, uma metanálise conduzida por Machado *et al.* (2018) expandiu o escopo da pesquisa genética sobre FONS, evidenciando a participação de outros marcadores genéticos como IRF6, 8q24, MTHFR e BMP4.

A compilação desses estudos destaca não apenas a complexidade da etiologia das FONS, mas também a necessidade de considerar as peculiaridades genéticas de populações específicas, como a brasileira. A inclusão de diversas variáveis genéticas e a consideração da heterogeneidade genética são fundamentais para avançar na compreensão dessas malformações. Possíveis genes e lócus genéticos responsáveis na etiologia de FONS e as técnicas utilizadas em suas descobertas estão apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1 – Possíveis genes e lócus genéticos responsáveis na etiologia de fissuras de lábio e/ou palato não sindrômicas e as técnicas utilizadas em suas descobertas.

Sigla	Nomenclatura	Técnica e métodos utilizados para descoberta
<i>SHH</i>	Sonic hedgehog	Associação, screening de mutação e sequenciamento genético direcionado
<i>TP63</i>	Proteína tumoral 63	Screening de mutação, sequenciamento genético direcionado e sequenciação do exoma.
<i>GLI2</i>	Proteína do dedo de zinco 2	Sequenciamento genético direcionado
<i>MSX2</i>	Proteína homeobox	Screening de mutação, sequenciamento genético direcionado e ligação genética.
<i>SPRY2</i>	Homólogo da Sprouty 2	Screening de mutação e sequenciamento genético direcionado
<i>SPRY1</i>	Homólogo 1 da proteína protetora	Estudo de associação genômica ampla (GWAS).
<i>SULT2A1</i>	Sulfotransferase 2A1	Estudo de associação genômica ampla (GWAS).
<i>CTNNA2</i>	Catenina Alfa 2	Estudo de associação genômica ampla (GWAS).
<i>PDGFRA</i>	Receptor alfa do fator de crescimento derivado de plaquetas	Screening de mutação, sequenciamento genético direcionado e epigenética.
<i>TBX1</i>	T-box fator de transcrição	Screening de mutação, Variação do número de cópias e epigenética.
<i>CTNNB1</i>	Beta-catenina	Associação e screening de mutação.
<i>PAX9</i>	Gene 9 da caixa emparelhada	Sequenciamento genético direcionado
<i>PVRL1</i>	Receptor 1 do poliovírus	Sequenciamento genético direcionado e screening de mutação.
<i>TBX22</i>	Fator de transcrição da caixa T	Sequenciamento genético direcionado e screening de mutação.
<i>CTNND1</i>	Catenina delta-1	Screening de mutação, sequenciação do exoma e Sequenciamento genético direcionado.
<i>RARA</i>	Receptor alfa do ácido retinóico	Associação.
<i>FGF10</i>	Fator de crescimento de fibroblastos 10	GWAS e screening de mutação.
<i>WNT9B</i>	Proteína Wnt-9b	GWAS e screening de mutação.
<i>KRT18</i>	Queratina 18	GWAS
<i>TFAP2A</i>	Fator de transcrição AP-2 alfa	GWAS, screening de mutação e sequenciação do exoma.
<i>IRF6</i>	Fator regulador de interferon 6	Ligação genética, associação, sequenciamento genético direcionado, GWAS, sequenciação do exoma, variação do número de cópias e sequenciamento completo do genoma.
<i>FOXE1</i>	Proteína E1 da caixa da forquilha	Ligação genética, associação, sequenciamento genético direcionado e GWAS
<i>MSX1</i>	Proteína Homeobox MSX-1	Modelos animais e sequenciamento genético direcionado.
<i>BMP4</i>	Proteína morfogenética óssea 4	Modelos animais e sequenciamento genético direcionado.
<i>FGFR1</i>	Receptor 1 do fator de crescimento de fibroblastos	GWAS e sequenciamento genético direcionado.
<i>FGFR2</i>	Receptor 2 do fator de crescimento de fibroblastos	Sequenciamento genético direcionado.
<i>CRISPLD2</i>	Proteína secretora rica em cisteína 2 do domínio LCCL	Ligação genética e associação.
<i>SUMO1</i>	Pequeno modificador 1 relacionado à ubiquitina	Hibridação in situ por Fluorescência (FISH).
<i>TFGβ</i>	Fator de crescimento transformador Beta	Associação.
<i>MAFB</i>	Fator de transcrição MafB	GWAS
<i>PAX7</i>	Proteína de caixa emparelhada Pax-7	GWAS
<i>VAX1</i>	Homeobox 1 anterior ventral	GWAS
<i>ARHGAP29</i>	Proteína ativadora Rho GTPase 29	GWAS, screening de mutação e sequenciação do exoma completo.
<i>Chr8q.24</i>	Cromossomo 8	GWAS
<i>Chr16p13.3</i>	Gene na banda citogenética chr16p13	GWAS
<i>NOG</i>	Noggin	GWAS
<i>GRHL3</i>	Fator de transcrição tipo granulado 3	Ligação genética e sequenciação do exoma.
<i>CDH1</i>	Caderina epitelial	Sequenciação do exoma e sequenciamento genético direcionado
<i>MGAM</i>	Maltase-glucoamilase intestinal	Variação do número de cópias
<i>ADAM3A</i>	Metalopeptidase 3A	Variação do número de cópias
<i>ZFHX4</i>	Homeobox dedo de zinco 4	Sequenciamento completo do genoma
<i>Chr21q22</i>	Cromossomo 21	Sequenciamento completo do genoma
<i>ADAM5A</i>	Metalopeptidase 5A	Variação do número de cópias

Fonte: Adaptado e traduzido de Adeyemo e Butali (2017) e Alade, Awotoye e Butali (2022).

1.3 Tratamento das Fissuras Orais Não Sindrômicas

A abordagem terapêutica para indivíduos com FONS exige a colaboração de uma equipe multiprofissional, destacando-se a importância de intervenções cirúrgicas, odontológicas, fonoaudiológicas e psicossociais. Estas intervenções são iniciadas precocemente, já no primeiro mês de vida do recém-nascido, e são continuadas ao longo do desenvolvimento do indivíduo, estendendo-se muitas vezes até a sua maioridade (ZEYTINOGLU; DAVEY, 2012; MARTELLI-JÚNIOR *et al.*, 2020).

A abordagem cirúrgica visa corrigir a descontinuidade anatômica do lábio e/ou palato, enquanto o tratamento odontológico se concentra na correção de eventuais problemas dentários e maxilares que possam surgir. A terapia fonoaudiológica é essencial para o desenvolvimento adequado da fala e da deglutição, e o suporte psicossocial é crucial para a integração social e o bem-estar emocional do paciente (SANTOS; GARLET, 2013).

A continuidade e a integração dessas modalidades de tratamento são fundamentais para o sucesso terapêutico. O tratamento odontológico, por exemplo, não se limita apenas às correções estruturais, mas também à prevenção e ao manejo de problemas secundários que possam afetar a saúde bucal do paciente. Da mesma forma, a intervenção fonoaudiológica, além de focar na reabilitação da fala, deve abordar questões relacionadas à audição e deglutição, dada a interconexão dessas funções com a estrutura oral e facial afetada pela fissura (SANTOS; GARLET, 2013).

As intervenções psicossociais, por sua vez, são essenciais na assistência ao indivíduo com FONS, visando mitigar o impacto psicológico decorrente das dificuldades de integração social e da autoimagem. Estas intervenções podem incluir terapia comportamental, suporte familiar, e aconselhamento (SANTOS; GARLET, 2013).

Dessa forma, o tratamento das fissuras orais requer uma abordagem multidisciplinar e integrada. A eficácia deste tratamento está fundamentada na cooperação entre as diferentes especialidades médicas e na adaptação das intervenções às necessidades individuais de cada paciente, visando a melhoria da qualidade de vida e a plena integração social dos indivíduos afetados por FONS (DIXON *et al.*, 2011). Este modelo de tratamento destaca a importância

de uma abordagem centrada no paciente, reconhecendo a complexidade das FONS e a necessidade de intervenções personalizadas e continuadas ao longo do desenvolvimento do indivíduo.

Inicialmente, a identificação de fissuras orais pode ocorrer ainda no período pré-natal. Neste estágio, é essencial que se faça uma avaliação genética detalhada para detectar possíveis anormalidades concomitantes ou comportamentos dismórficos. Tal avaliação pode direcionar a necessidade de aconselhamento genético para os pais, preparando-os para os desafios futuros e possibilitando um planejamento antecipado do tratamento (ACPA, 2018; WORLEY; PATEL; KILPATRICK, 2018).

Logo após o nascimento, é indicada uma avaliação imediata do bebê. Esta avaliação inicial foca principalmente nas necessidades de nutrição e crescimento da criança, além de um acompanhamento da audição. Este período é crítico, pois define as intervenções iniciais necessárias para garantir o desenvolvimento saudável do paciente. Até os cinco meses de idade, é recomendado que as crianças com fissuras orais sejam submetidas a um procedimento cirúrgico para o reparo da FONS, e, caso haja presença de otite média crônica, a instalação de aparelhos auditivos pode se fazer necessária. A palatoplastia, um procedimento destinado a corrigir a FO, é geralmente programada para ocorrer entre o nono e o 12º mês de vida da criança (ACPA, 1993; ACPA, 2009; ACPA, 2018; WORLEY; PATEL; KILPATRICK, 2018).

Além do tratamento cirúrgico, consultas com fonoaudiólogos são importantes não apenas para instruir os pais sobre a alimentação adequada da criança, mas também para o acompanhamento do desenvolvimento da fala e da audição, aspectos importantes para a integração social e o bem-estar emocional do paciente (SANTOS; GARLET, 2013).

Neste contexto, o planejamento terapêutico deve ser iniciado desde os primeiros meses de vida e ajustado conforme a necessidade ao longo dos anos, visando não apenas a correção estética e funcional das fissuras, mas também o desenvolvimento psicossocial adequado do indivíduo (SANTOS; GARLET, 2013).

Nos primeiros meses de vida é indicado o uso de dispositivos especializados para preparar o paciente para futuras intervenções. Nesse período, o Dispositivo de Moldagem Nasoalveolar

(NAM) apresenta-se como uma ferramenta valiosa, indicada para auxiliar na formação adequada da região nasoalveolar, preparando o terreno para intervenções cirúrgicas futuras com melhores resultados estéticos e funcionais. Esta etapa inicial de tratamento, conforme indicada por Worley, Patel e Kilpatrick (2018), visa minimizar as distâncias entre os segmentos palatinos e alveolares, facilitando procedimentos subsequentes.

À medida que a criança cresce, ela deve ser acompanhada por uma equipe odontológica pediátrica até os quatro anos de idade. Este acompanhamento visa monitorar o desenvolvimento dentário e maxilar, além de prevenir possíveis complicações. Paralelamente, o desenvolvimento da linguagem e da fala deve ser cuidadosamente acompanhado, identificando-se e tratando-se precocemente quaisquer disfunções (SOUSA; RONCALLI, 2017).

Entre os quatro e seis anos de idade, a atenção volta-se para a avaliação da disfunção velofaríngea, condição que pode afetar significativamente a fala. Procedimentos cirúrgicos menores, como revisões do lábio e reparos nasais, podem ser necessários para corrigir disfunções específicas e melhorar a qualidade de vida do paciente. A detecção e intervenção precoces em disfunções velofaríngeas são essenciais para evitar complicações a longo prazo, permitindo uma fala mais clara e natural (SOUSA; RONCALLI, 2017).

A partir dos seis anos de idade, a inclusão de tratamento ortodôntico e aconselhamento psicológico torna-se parte integrante do plano de tratamento, abordando não apenas as questões físicas associadas às fissuras orais, mas também o bem-estar emocional do paciente. Em alguns casos, a cirurgia de enxerto alveolar também é indicada nesta faixa etária, visando reparar as lacunas ósseas e facilitar o desenvolvimento dentário adequado (ELANDER *et al.*, 2017).

Finalmente, a adolescência e o início da idade adulta (entre 12 a 21 anos) marcam o período para procedimentos cirúrgicos definitivos, como a rinoplastia e a cirurgia ortognática, conforme recomendado por Worley, Patel e Kilpatrick (2018). Essas intervenções visam corrigir as deformidades nasoalveolares e maxilofaciais remanescentes, melhorando significativamente a função e a estética facial.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou, já em 2002, que a cirurgia reconstrutiva em crianças com FO deve ser realizada antes de um ano de idade. Esta recomendação visa minimizar os impactos funcionais e psicossociais a longo prazo nas crianças afetadas (WHO *et al.*, 2002).

Apesar dessas diretrizes claras da OMS, a diversidade de práticas e protocolos clínicos no manejo desses pacientes ainda é evidente. A falta de consenso sobre a padronização dos protocolos de tratamento representa uma lacuna significativa na literatura e prática médica, mesmo quase duas décadas após a publicação do relatório da OMS. Elander *et al.* (2017) observam essa contínua discrepância e a necessidade urgente de diretrizes mais uniformes e baseadas em evidências.

Em uma tentativa de mapear a variação existente nos protocolos de tratamento, Shaw *et al.* (2001) realizaram um estudo abrangente que identificou 194 diferentes protocolos utilizados por centros europeus no tratamento das FONS. Esses protocolos variavam significativamente em termos de sequência operacional e abordagens terapêuticas, destacando a fragmentação e a falta de consenso na área. A Tabela 1 apresentada por Shaw *et al.* (2001) ilustra não apenas a diversidade das práticas clínicas, mas também a complexidade do tratamento das fissuras orais, exigindo uma abordagem personalizada para cada caso.

A discussão em torno do tratamento das FONS vai além da necessidade de intervenção cirúrgica precoce. Aborda-se, também, a importância de se estabelecer um cuidado baseado em evidências que oriente a prática clínica. A variabilidade dos protocolos identificados por Shaw *et al.* (2001) e a falta de um consenso, como apontado por Elander *et al.* (2017), refletem a complexidade do tratamento dessas condições e a necessidade de pesquisas adicionais para estabelecer diretrizes claras e eficazes.

Tabela1 - Sequência de operações cirúrgicas para reparo de fissura de lábio e/ou palato realizadas em Serviços Europeus de tratamento de fissuras orais.

Primeira operação	Segunda operação	Terceira operação	Quarta operação	%
Fechamento labial	Fechamento do palato mole e duro			42,8
Fechamento labial	Fechamento do palato mole	Fechamento do palato duro		15,3
Fechamento labial e do palato duro	Fechamento do palato mole			10,4
Fechamento labial e do palato mole	Fechamento do palato duro			10,0
Fechamento labial e do palato mole e duro				5,0
Fechamento labial	Fechamento do palato mole	Fechamento do palato duro e enxerto alveolar		3,5
Fechamento labial e do palato mole	Fechamento do palato duro e gengivo-alveoloplastia			2,5
Fechamento labial e alveolar	Fechamento do palato mole e duro			2,0
Fechamento do palato mole	Fechamento labial e do palato duro			2,0
Adesão labial	Fechamento labial	Fechamento do palato mole	Fechamento do palato duro	1,5
Fechamento labial e alveolar	Fechamento do palato mole	Fechamento do palato duro		1,0
Adesão labial	Fechamento labial e do palato mole e duro			1,0
Adesão labial	Fechamento labial e do palato duro	Fechamento do palato mole		1,0
Fechamento do palato mole e duro e alveoloplastia	Fechamento labial			0,5
Fechamento labial e do palato mole	Fechamento do palato duro e enxerto alveolar			0,5
Adesão labial	Fechamento labial	Fechamento do palato mole e duro		0,5
Fechamento labial	Fechamento do palato mole	Gengivo-alveoloplastia	Fechamento do palato duro	0,5
Total				100,0

Fonte: Traduzido de SHAW *et al.*, 2001, p.136

A abordagem ao tratamento de FONS envolve uma série de intervenções cirúrgicas e terapêuticas cujo *timing* e metodologia são cruciais para o sucesso a longo prazo. A Associação Americana de Fissura Palatina (*American Cleft Palate-Craniofacial Association - ACPA*) estabeleceu diretrizes que recomendam o fechamento do lábio primário dentro do primeiro ano de vida e do palato até o 18º mês. Essas diretrizes são adotadas de forma ampla por centros de tratamento em diversos países, incluindo o Brasil, onde a prática clínica reflete um consenso sobre a necessidade de intervenções precoces. Isso não apenas aproveita períodos críticos de crescimento facial, mas também minimiza complicações futuras, tais como problemas na fala, audição, e desafios psicossociais, reforçando a importância de uma abordagem multidisciplinar desde os estágios iniciais da vida do paciente (QUEIRÓS *et al.*, 2013; SOUSA; RONCALLI, 2017).

No Serviço Especializado em Atendimento ao Fissurado do Estado do Sergipe (SEAFESE), um estudo descritivo revela que o protocolo seguido inicia com uma avaliação detalhada do infante desde o primeiro mês de vida, procedendo com a queiloplastia - reconstrução do lábio - dentro dos primeiros três meses. A palatoplastia - reparo do palato - é realizada em torno do primeiro ano de vida, marcando uma etapa fundamental no tratamento. Entre os 10 e 16 anos, o paciente pode ser submetido a cirurgias secundárias, que incluem a fistuloplastia para correção de fístulas oronasais, rinoplastia para melhorias estéticas e funcionais do nariz, e otoplastia para correção de deformidades auriculares. A cirurgia ortognática, recomendada após os 17 anos, visa corrigir discrepâncias esqueléticas mais complexas, essencial para a melhoria da função mastigatória e estética facial (LUIZA *et al.*, 2013).

A escolha das técnicas cirúrgicas é determinante para os resultados do tratamento. Em um Serviço de Referência multiprofissional para deformidades crânio-faciais, no estado de Minas Gerais, um estudo retrospectivo revelou uma predileção pela técnica de Millard para a queiloplastia unilateral e pela combinação das técnicas de Spina e Millard para casos bilaterais. A integração da queiloplastia com rinoplastia e palatoplastia demonstrou ser eficaz para o fechamento completo do palato, sugerindo uma preferência por abordagens que se adaptam às particularidades de cada caso, promovendo resultados mais satisfatórios tanto funcional quanto esteticamente (PARANAÍBA *et al.*, 2009).

O tratamento das FONS no Brasil representa um importante componente da saúde pública e um direito assegurado aos cidadãos. Este direito é garantido através do SUS, conforme estabelecido pela Portaria nº 62, de 19 de abril de 1994. Esta portaria delineou os critérios para o cadastramento de hospitais designados a realizar procedimentos integrados visando à reabilitação estético-funcional desses pacientes (BRASIL, 1994).

Ao longo dos anos, o Brasil presenciou um avanço significativo na infraestrutura destinada ao tratamento de pacientes com FONS. Entre 2008 e 2020, observou-se um aumento de 36,4% no número de estabelecimentos especializados dedicados à reabilitação desses pacientes. Esse período também foi marcado pela realização de 68.716 procedimentos nos 30 centros de referência em deformidades craniofaciais reconhecidos pelo Ministério da Saúde. Tal expansão reflete o compromisso do país com a melhoria contínua dos serviços de saúde oferecidos a essa população específica (SILVEIRA *et al.*, 2022).

Dentro do escopo dos tratamentos realizados, as múltiplas cirurgias emergem como os procedimentos mais frequentes entre as hospitalizações de indivíduos com FONS. Esta prática, que inclui uma série de intervenções cirúrgicas ao longo da vida do paciente, tem por objetivo não apenas a correção estética, mas principalmente a funcional, impactando positivamente na qualidade de vida dos pacientes. O investimento neste segmento, aproximando-se de 40 milhões de dólares no período analisado, destaca a magnitude dos esforços empregados na reabilitação desses indivíduos (SILVEIRA *et al.*, 2022).

A desigualdade na distribuição dos centros especializados de referência em FONS pelo território brasileiro, como destacado por Silveira *et al.* (2022), revela um desafio crítico no caminho para o tratamento adequado dessas condições. Com apenas 30 centros especializados desigualmente espalhados pelo país, o acesso a cuidados necessários torna-se uma jornada árdua para muitos pacientes. Essa distribuição inadequada não apenas amplifica as disparidades regionais no tratamento de pacientes com FO, mas também afeta de forma negativa a eficácia das intervenções e, consequentemente, a qualidade de vida desses indivíduos. A necessidade de se deslocar longas distâncias para acessar o tratamento adequado pode impor uma carga financeira e emocional significativa às famílias afetadas, além de aumentar o risco de complicações devido a atrasos no início do tratamento (SILVEIRA *et al.*, 2022).

Adicionalmente, a questão da acessibilidade física é exacerbada pela oferta insuficiente de procedimentos cirúrgicos corretivos. A análise dos dados epidemiológicos sobre nascidos vivos com algum tipo de FO e das autorizações de internações hospitalares (AIH) para fissuras orofaciais (códigos Q35, Q36 e Q37) demonstra uma disparidade alarmante entre a necessidade de tratamento cirúrgico e sua disponibilidade (SOUSA; RONCALLI, 2017). Como apontam os mesmos autores, menos de 20% das crianças no Brasil recebem tratamento cirúrgico pelo SUS na idade considerada ideal, o que ressalta a insuficiência do sistema de saúde em atender adequadamente às necessidades desses pacientes.

Políticas focadas na melhoria do diagnóstico precoce e na educação de profissionais de saúde sobre a importância do encaminhamento ágil para tratamento especializado são fundamentais para garantir que crianças nascidas com FO possam ter acesso ao tratamento no momento ideal, potencializando os resultados positivos e minimizando impactos negativos em sua qualidade de vida (PARANAÍBA *et al.*, 2009).

1.4 O Fator Hereditariedade e Fissuras Orais Não Sindrômicas

A compreensão das causas das fissuras orais não sindrômicas é um campo complexo de estudo, envolvendo uma rede de fatores genéticos, ambientais e a interação entre eles. Dentre esses fatores, a hereditariedade tem se mostrado um elemento central, sugerindo uma predisposição genética subjacente a essa condição. Neste contexto, o modelo de herança oligogênico tem ganhado destaque, como forma de explicar a complexidade e a multifatorialidade envolvida no desenvolvimento dessas fissuras (NAZER *et al.*, 2001).

O modelo oligogênico de herança propõe que as FONS são o resultado da interação de múltiplos genes, cada um contribuindo de forma aditiva ou sinérgica para o fenótipo final. Este modelo reflete a realidade complexa das interações genéticas, onde não é apenas um único gene que determina o surgimento das fissuras, mas sim um conjunto deles atuando simultaneamente. Este paradigma é corroborado por diversas evidências experimentais, as quais têm demonstrado que a morfologia do lábio e palato não é determinada por eventos singulares, mas por uma série de processos biológicos interconectados (SOUSA; RONCALLI, 2021).

Um aspecto fundamental para a formação do lábio e do palato envolve complexas interações celulares e processos biológicos, tais como migração celular - exemplificado pela movimentação das células da crista neural - diferenciação e apoptose celular. Tais processos sãometiculosamente orquestrados por uma ampla gama de proteínas estruturais e reguladoras, evidenciando o papel que estes mecanismos desempenham na etiologia das FONS. A compreensão destes mecanismos fornece uma base para o entendimento da predisposição genética para essa condição, assim como potenciais vias terapêuticas (NAZER *et al.*, 2001).

Monlleó e Lopes (2014) fornecem um suporte significativo a esta visão, enfatizando como o desenvolvimento normal do lábio e do palato é o resultado de uma série de eventos biológicos regulados por genes específicos. Esses autores destacam que as FONS podem ser vistas como o resultado de falhas nesses processos biológicos complexos, onde a interrupção em qualquer etapa pode levar ao desenvolvimento de anomalias. Portanto, a herança oligogênica oferece uma explicação mais abrangente e realista para a etiologia dessas condições, em comparação com modelos mais simplistas que sugerem a influência de um único gene (MONLLEÓ; LOPES, 2014).

Dada a complexidade dessa interação, a pesquisa tem enfrentado desafios significativos. A diversidade genética humana, juntamente com a vasta gama de possíveis influências ambientais tais como nutrição materna, exposição a toxinas, e outras, complica a identificação de padrões claros e mecanismos definitivos. Ademais, a variabilidade fenotípica observada entre indivíduos afetados sugere que os caminhos patológicos podem variar significativamente, mesmo dentro da mesma condição diagnóstica (NAZER *et al.*, 2001).

Uma das principais áreas de investigação diz respeito à localização de loci no genoma humano responsáveis pelas fissuras orofaciais. Diversas tentativas nesse sentido geraram uma vasta quantidade de informações, porém com resultados frequentemente discordantes (NAZER *et al.*, 2001).

Estudos específicos propuseram que os modelos genéticos que melhor explicam a ocorrência dessas fissuras envolvem o efeito de um gene maior ou um modelo oligogênico, indicando a influência de poucos genes com um impacto significativo (NAZER *et al.*, 2001; MONLLEÓ; LOPES, 2014). Tal hipótese é corroborada pela identificação de diversos genes candidatos e loci situados em diferentes regiões cromossômicas, os quais foram associados ao desenvolvimento das fissuras orofaciais. Apesar dessa associação, ainda não foi possível determinar um locus ou gene com uma influência predominante, evidenciando a complexidade e a natureza poligênica dessas condições. A detecção de múltiplos loci significativos em alguns estudos reforça essa percepção, evidenciando a heterogeneidade genética subjacente às FONS (MARAZITA, 2012).

A contribuição da hereditariedade é significativa, estimando-se que fatores genéticos sejam responsáveis por cerca de 35% dos casos. Tais fatores englobam formas monogênicas isoladas e alterações cromossômicas, que, embora raramente, podem se manifestar juntamente com outras malformações, afetando principalmente extremidades, olhos (como anoftalmia e microftalmia) e coração (PALOMINO; GUZMÁN; BLANCO, 2000).

A gravidade da fissura pode estar correlacionada com o risco de associação a outras malformações. Isso sugere que certas variações genéticas ou síndromes específicas que incluem fissuras orais como um dos seus componentes possam predispor a malformações adicionais, dependendo da severidade da fissura em si. Dentre as síndromes genéticas conhecidas por incluir fissuras orais, temos a Síndrome de Van der Woude, que está associada a um gene no cromossomo 1q32, e a Síndrome EEC (ectrodactilia, displasia ectodérmica e

fissura labial), além de outras condições como a acrocefalossindactilia de Apert e a aracnodactilia de Marfan, ambas resultantes de genes autossômicos dominantes. Além disso, existem síndromes com transmissão autossômica recessiva, como as Síndromes de Zlotogora-Ogur, de Meckel e de Möhr, que, apesar de raras, ilustram a diversidade genética subjacente às fissuras orais (PALOMINO; GUZMÁN; BLANCO, 2000).

Notavelmente, as síndromes cromossômicas também desempenham um papel nas fissuras orais, como é o caso da trissomia do cromossomo 13, ou Síndrome de Patau, em que entre 60 a 70% dos portadores apresentam fissuras. Contudo, apesar da variedade de condições genéticas associadas, é importante destacar que as síndromes genéticas são responsáveis por apenas cerca de 5% dos casos de fissuras orofaciais (PALOMINO; GUZMÁN; BLANCO, 2000). A classificação dessas condições em fissura labial com ou sem palato fendido e fissura palatina isolada é fundamental, dada a sua distinta embriologia, etiologia, e fatores epidemiológicos (PALOMINO; GUZMÁN; BLANCO, 2000).

A predisposição genética é um consenso entre pesquisadores na área. Essa predisposição sugere que, na presença de certos agentes ambientais durante um período crítico de desenvolvimento fetal, indivíduos geneticamente predispostos podem experimentar efeitos teratogênicos, levando à formação de fissuras (PALOMINO; GUZMÁN; BLANCO, 2000). A importância da hereditariedade reside na sua capacidade de influenciar a susceptibilidade do indivíduo aos efeitos de agentes teratogênicos externos. Esta relação é fundamental para a compreensão das etiologias FONS, pois permite aos pesquisadores discernirem quais indivíduos podem estar em maior risco e porque (PALOMINO; GUZMÁN; BLANCO, 2000).

A prevalência dessas malformações em indivíduos com um grau de parentesco próximo a pessoas com fissuras orais evidencia a influência genética. A probabilidade de ocorrência dessas fissuras em fetos com parentes de primeiro grau afetados é substancialmente elevada, variando entre 2 a 4%, em comparação com um risco basal de 0,15% observado na população em geral (MAGDALENIC-MESTROVIC; BAGATIN, 2005).

Um estudo teve como objetivo investigar a frequência e o padrão do histórico familiar em casos de FONS, testando a hipótese inicial de que formas mais complexas de fissuras apresentam uma maior frequência de histórico familiar positivo. Foi realizado um estudo retrospectivo com 2.668 indivíduos, divididos em três grupos baseados no tipo de fissuras.

Grupo FL/NS (fissura labial), Grupo FLP/NS (fissura de lábio e palato) e Grupo FP/NS (fissura palatina). A pesquisa revelou que 31% dos participantes apresentavam histórico familiar positivo, sendo mais prevalente no grupo FLP/NS. Comparativamente, este grupo também mostrou a maior proporção e número de parentes afetados, sendo significativamente superior ao grupo FP/NS. A maior frequência foi encontrada em parentes de primeiro grau, sugerindo um forte componente genético na etiologia das FONS (SILVA *et al.*, 2022).

Este estudo confirmou a hipótese inicial, indicando que indivíduos com FLP/NS apresentam o maior percentual de histórico familiar positivo e uma proporção mais alta de parentes afetados em comparação com o FP/NS. Destaca-se a importância de considerar o histórico familiar, o número de parentes afetados e o padrão de ocorrência de fissuras orofaciais em parentes como fatores de risco relevantes para a etiologia das FONS. Estes achados contribuem para a identificação de grupos de risco que requerem atenção prioritária em programas de políticas públicas para a prevenção de fissuras orofaciais e reforçam a necessidade de atenção aumentada no aconselhamento genético (SILVA *et al.*, 2022).

A investigação da hereditariedade dessas condições em parentes de primeiro, segundo e terceiro grau dos afetados é fundamental para compreender a dinâmica de transmissão genética dessas anomalias.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Analisar a hereditariedade e o histórico familiar de pacientes com fissuras orais não sindrômicas em diferentes estados brasileiros e analisar o perfil e trajetória profissional dos egressos de um programa de pós-graduação (Mestrado profissional) em cuidados primários em Saúde.

2.2 Objetivos Específicos

- Investigar a ocorrência de fissura em parentes de indivíduos com Fissuras orais não sindrômicas acompanhados em serviços especializados, de diferentes estados brasileiros.
- Avaliar o tipo de fissura presente intrafamiliar em parentes de indivíduos com Fissuras orais não sindrômicas acompanhados por serviços especializados, de diferentes estados brasileiros.
- Analisar os tipos de Fissuras orais não sindrômicas em relação à região geográfica.
- Analisar o perfil de egressos do Programa de Pós-graduação em Cuidado Primário em Saúde da Universidade Estadual de Montes Claros.
- Analisar a trajetória profissional de egressos do Programa de Pós-graduação em Cuidado Primário em Saúde da Universidade Estadual de Montes Claros.

3 METODOLOGIA: “História familiar de fissuras orofaciais não sindrômicas: um estudo multicêntrico brasileiro”

3.1 Desenho do estudo e participantes

Estudo epidemiológico, multicêntrico, transversal e analítico, realizado em seis serviços especializados em fissuras orofaciais: [1] Centro de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade José do Rosário Vellano, Alfenas, Minas Gerais; [2] Hospital Santo Antônio, Salvador, Bahia; [3] Associação dos Portadores de Fissura Labiopalatina – APOFILAB, Cascavel, Paraná; [4] Centro de Assistência Integral ao Fissurado Labiopalatal, Curitiba, Paraná; [5] Hospital Geral e Maternidade de Cuiabá/Serviço de Reabilitação de Fissura Labiopalatina do Hospital Geral, Mato Grosso; e [6] Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo (HRAC-USP), Bauru, São Paulo, de cinco diferentes estados brasileiros. Todos os participantes estavam inscritos no Grupo Brasileiro de Fissura Oral (BOCG), que é um grupo colaborativo com centros de referência para o tratamento de pacientes com fissuras orofaciais em diferentes regiões geográficas do Brasil (Machado *et al.*, 2023).

O estudo incluiu 1.899 pacientes com FONS, sendo 999 pacientes com FLP/NS, 458 com FP/NS e 442 com FL/NS. Todos os pacientes foram avaliados quanto à presença de anomalias ou síndromes associadas por uma equipe multidisciplinar em cada um dos Serviços, e apenas aqueles identificados com FONS foram incluídos neste estudo. Pacientes que participaram de dois estudos anteriores do BOCG sobre este tema foram excluídos (Martelli *et al.*, 2010; Silva *et al.*, 2021).

3.2 Coleta de dados

Os dados foram obtidos dos registros clínicos dos pacientes, entre junho de 2023 e maio de 2024. Após a identificação do número de indivíduos participantes do estudo, o primeiro passo foi categorizar o histórico familiar como positivo ou negativo. Nos casos de histórico familiar

positivo, foi levantada a caracterização do número de parentes afetados, sendo categorizados como único (apenas um parente afetado por FONS); ou múltiplo (dois ou mais parentes afetados por FONS na família) (Silva *et al.*, 2021), além de informações sobre o grau de parentesco e o tipo de fissura oral do parente afetado.

A classificação do grau de parentesco familiar foi realizada de acordo com Nussbaum *et al.*, (2016), como: parentes de 1º grau: pai ou mãe, irmão ou irmã; parentes de 2º grau: avô ou avó, tio ou tia, meio-irmão ou meia-irmã, sobrinho ou sobrinha (materno ou paterno); e parentes de 3º grau: primos de 1º grau (maternos ou paternos).

3.3 Análise estatística e aspectos éticos

Após a coleta de dados dos seis Serviços especializados no diagnóstico e tratamento de fissuras orais, foi construída uma base de dados. A análise estatística foi realizada utilizando o Statistical Package for the Social Sciences for Windows, Inc., EUA (SPSS®) versão 27.0. A primeira etapa envolveu a descrição das frequências absolutas e relativas dos tipos de fissuras de acordo com as variáveis independentes (sexo, região geográfica, histórico familiar e número de parentes afetados) e a utilização do teste do qui-quadrado para verificar associações entre as variáveis.

Na segunda etapa, foram feitas comparações utilizando o teste do qui-quadrado e o teste z entre as proporções dos tipos de fissura oral (FLP/NS vs. FL/NS; FLP/NS vs. FP/NS; FL/NS vs. FP/NS), considerando o histórico familiar de fissuras orais, gênero e região geográfica. Em seguida, foi realizada uma comparação do número médio de parentes afetados por fissuras orais entre os diferentes tipos de fissura oral dos participantes do estudo (FLP/NS vs. FL/NS; FLP/NS vs. FP/NS; FL/NS vs. FP/NS), utilizando o teste t de Student. Além disso, foi realizada uma comparação do número de parentes afetados por fissuras entre os grupos.

Este estudo multicêntrico foi conduzido de acordo com as diretrizes éticas e recebeu aprovação do comitê de ética em pesquisa do Centro principal (número de aprovação: 75124823.1.1001.5146), bem como dos Centros afiliados envolvidos no estudo. O consentimento foi obtido dos participantes e/ou de seus pais ou responsáveis.

4 METODOLOGIA: “Avaliação de egressos de um programa de pós-graduação interdisciplinar em Atenção Primária à Saúde, com nota de excelência (CAPES)”

4.1 Desenho do estudo e participantes

Foi realizado um estudo descritivo, transversal, com abordagem quantitativa, no qual foram analisados o perfil e a trajetória profissional de egressos do programa de pós-graduação em Atenção Primária à Saúde. O estudo foi conduzido a partir do acesso ao currículo Lattes dos egressos, disponíveis na plataforma Lattes do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (<https://lattes.cnpq.br/>).

4.2 Coleta de dados

Foi elaborado um instrumento para a coleta de dados, realizada entre fevereiro e junho de 2024. As dimensões analisadas foram: sexo, curso de graduação, ano de conclusão, tipo de instituição de formação, especialização e/ou residência concluída, ocupação profissional atual, estado de atuação e produção científica após a conclusão dos cursos.

Para avaliar se o egresso continuou com atividades relacionadas à pesquisa científica, foi especificamente analisado o campo "Artigos completos publicados em periódicos", conforme informado pelo autor em seu currículo Lattes, considerando se o mesmo continuou a produzir trabalhos acadêmicos.

Os nomes dos orientadores dos mestres foram omitidos para preservar suas identidades, substituindo cada professor por uma letra do alfabeto. Para acessar os currículos Lattes dos egressos, foi obtida uma lista fornecida pelo departamento acadêmico do PPGCPS com os nomes de todos os egressos desde o início do programa até dezembro de 2023, considerando todas as dissertações defendidas.

4.3 Análise estatística e aspectos éticos

Após a coleta de informações, foi construída uma base de dados por meio do software Statistical Package for the Social Sciences for Windows, Inc., EUA (SPSS®) versão 27.0, na qual foram calculadas as frequências absolutas (n) e relativas das variáveis analisadas. Posteriormente, os dados foram transformados em gráficos com informações relacionadas ao perfil e à trajetória dos egressos.

O estudo foi conduzido a partir de informações de uma base de dados pública, dispensando, assim, a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa. No entanto, é importante destacar que precauções éticas foram mantidas em relação à confidencialidade dos respondentes, conforme as resoluções vigentes do Conselho Nacional de Saúde.

5 PRODUTOS

5.1 Artigo científico 1: *Family history of non-syndromic orofacial clefts: a Brazilian multicenter study*, formatado de acordo com as normas do periódico Oral Diseases (Qualis A1), já publicado.

5.2 Artigo científico 2 (produto técnico): *Evaluation of graduates from an interdisciplinary postgraduate program in Primary Health Care, with a grade of excellence* (CAPES), formatado de acordo com as normas da Revista Ciência & Saúde Coletiva (Qualis A1), a ser submetido.

5.1 Artigo científico

Check for updates


Oral Diseases
WILEY

ORAL DISEASES


ORIGINAL ARTICLE

Family History of Nonsyndromic Orofacial Clefts: A Brazilian Multicenter Study

Leonardo Pereira de Barros¹ | Renato Assis Machado^{2,3,4} | Lucimara Telixeira das Neves^{5,6} | Daniella Reis Barbosa Martelli¹ | Ana Lúcia Carrinho Ayroza Rangel⁷ | Luiz Evaristo Ricci Volpato⁸ | Fabricio Emanuel Soares de Oliveira¹ | Ana Laura Herrera Farha⁵ | Silvia Regina Almeida de Reis⁹ | Danyele Cambrala Franco de Souza¹⁰ | Rafaela Scarlot¹¹ | Ricardo D. Coletta^{2,3} | Hercílio Martelli-Júnior^{4,10,12}

¹Primary Care/Health Sciences Postgraduate Program, State University of Montes Claros (Unimontes), Montes Claros, Minas Gerais, Brazil | ²Graduate Program in Oral Biology, School of Dentistry, University of Campinas (FOP-UNICAMP), Piracicaba, São Paulo, Brazil | ³Department of Oral Diagnosis, School of Dentistry, University of Campinas, Piracicaba, São Paulo, Brazil | ⁴Master Program, School of Dentistry, Ingá University Center, Maringá, Paraná, Brazil | ⁵Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies, University of São Paulo, Bauru São Paulo, Brazil | ⁶Bauru School of Dentistry, University of São Paulo (Department of Biological Science – FOB/USP), Bauru, Brazil | ⁷Center of Biological Sciences and of the Health, School of Dentistry, State University of Western Paraná, Cascavel, Paraná, Brazil | ⁸Postgraduate Program in Integrated Dental Sciences, Cuiabá School of Dentistry, University of Cuiabá, Cuiabá, Mato Grosso, Brazil | ⁹Department of Basic Science, Bahiana School of Medicine and Public Health, Salvador, Bahia, Brazil | ¹⁰Center for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies, Dental School, University of José Rosário Vellano (Unifenas), Alfenas, Minas Gerais, Brazil | ¹¹Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Health Science, Federal University of Paraná, Curitiba, Paraná, Brazil | ¹²Oral Pathology and Oral Medicine, Dental School, State University of Montes Claros (Unimontes), Montes Claros, Minas Gerais, Brazil

Correspondence: Renato Assis Machado (renatoassismachado@yahoo.com.br)

Received: 19 October 2024 | Revised: 24 December 2024 | Accepted: 17 January 2025

Funding: The authors gratefully acknowledge the Minas Gerais State Research Foundation (FAPEMIG, Minas Gerais, Brazil), National Council for Scientific and Technological Development (CNPq, Brasília, Brazil), and Coordination of Training of Higher Education Graduate Foundation (CAPES, Brasília, Brazil) for their assistance and support in conducting this study.

Keywords: degree relatives | family history | mixed population | Nonsyndromic orofacial cleft

ABSTRACT

Objective: To summarize the evidence on the relationship between hereditary family history and nonsyndromic orofacial clefts (NSOC) in patients from various Brazilian states.

Methods: This cross-sectional multicenter study was conducted at six specialized orofacial cleft services across different regions of Brazil. The sample consisted of 1899 patients with NSOC, including cleft lip only (NSCLO), cleft palate only (NSCPO), and cleft lip and palate (NSCLP). Data were collected from clinical records between June 2023 and May 2024. Family history was classified as positive or negative, with additional details on the number of affected relatives, degree of kinship, and type of oral cleft. Statistical analysis was performed using SPSS version 27.0, with chi-square tests and *z* tests to assess associations between variables, and Student's *t* test to compare the mean number of affected relatives among cleft types.

Results: Of 1899 patients, 52.6% had NSCLP, 24.11% had NSCPO, and 23.27% had NSCLO. NSCLP and NSCLO were more common in males, while NSCPO was more frequent in females. NSCLP and NSCLO showed similar rates of positive family history, whereas NSCPO had significantly fewer cases with hereditary links. Third-degree relatives were the most affected across all groups.

Conclusion: NSCLP and NSCLO showed a higher frequency in males and more cases of positive family history compared to NSCPO. Further studies are needed to explore the genetic basis of NSOC, particularly in genetically diverse populations like Brazil.

This study is part of the research activities of the Brazilian Oral Cleft Group.

© 2025 John Wiley & Sons Ltd.

Oral Diseases, 2025; 0:1–8
<https://doi.org/10.1111/odi.15273>
1 of 8

1 | Introduction

Nonsyndromic orofacial cleft (NSOC) is the most common congenital craniofacial malformation, resulting from incomplete fusion of embryonic facial processes (Hammond and Dixon 2022). These abnormalities include cleft lip only (NSCLO), cleft palate only (NSCPO), and cleft lip and palate (NSCLP), collectively referred to as cleft lip with or without cleft palate (NSCLP±P) (Machado et al. 2022). The prevalence of NSOC exhibits marked variability among different populations, with higher rates in Asian and Native American populations (1:500), intermediate rates in European populations (1:1000), and lower rates in populations of African descent (1:2500) (Dixon et al. 2011). Brazil, known for its genetic diversity due to extensive admixture among Native American, African, and European ancestries, presents NSOC prevalence ranging from 1:650 to 1:2700 live births, varying significantly across states and regions (Martelli-Júnior et al. 2007; Rodrigues et al. 2009). Approximately 70% of cases are nonsyndromic, with the remaining 30% associated with Mendelian disorders, chromosomal anomalies, teratogens, or spontaneous mutations (Worley, Patel, and Kilpatrick 2018).

Despite extensive research, the multifactorial and complex etiology of NSOC remains only partially understood (Alade, Awotoye, and Butali 2022). NSOC is influenced by polygenic inheritance with contributions from both genetic and environmental factors. Genetic studies underscore the importance of ancestral origin and the need to identify both common and population-specific risk variants that disrupt critical pathways in lip and palate embryogenesis (Machado et al. 2022). Studies into the role of family history in NSOC have a long history, starting with Fogh-Andersen's seminal study in 1942, which highlighted hereditary factors in familial cases (Fogh-Andersen 1942). Since then, various studies have explored familial patterns in NSOC occurrence across the globe (Peterka et al. 1996; Farral and Holder 1992; Jaruratanasirikul et al. 2008; Martelli et al. 2010; Silva et al. 2022). However, there remains a paucity of multicenter studies investigating family history in genetically diverse populations such as Brazil, where miscegenation plays a significant role (Martelli et al. 2010; Silva et al. 2022; Trezena et al. 2023).

This study seeks to investigate the relationship between family history and NSOC in Brazil, emphasizing the degree of affected relatives and regional differences in prevalence. By focusing on a genetically diverse population, this research provides a novel perspective that aims to resolve inconsistencies in familial and geographical data, enhancing the understanding of genetic and environmental factors that influence NSOC occurrence.

2 | Materials and Methods

2.1 | Study Design and Participants

Cross-sectional multicenter study carried out in six specialized services in orofacial clefts: (1) Center for the Rehabilitation of Craniofacial Anomalies, University of José do Rosário Vellano, Alfenas, Minas Gerais; (2) Santo Antonio Hospital, Salvador, Bahia; (3) Association of Carriers of Cleft Lip and Palate—APOFLAB, Cascavel, Paraná; (4) Center for Integral Assistance to the Cleft Lip Palatal, Curitiba, Paraná; (5) General Hospital

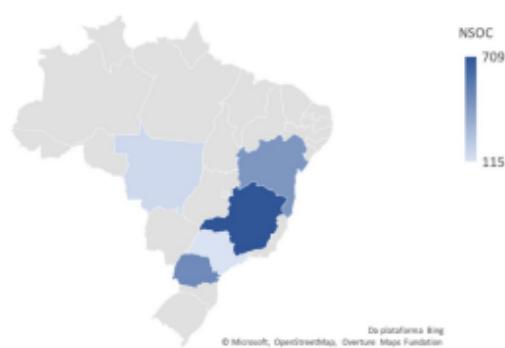


FIGURE 1 | Geographic distribution of nonsyndromic oral cleft (NSOC) cases across Brazil.

and Maternity of Cuiabá/Cleft Lip and Palate Rehabilitation Service of the General Hospital, Cuiabá, Mato Grosso; and (6) Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies, University of São Paulo (HRAC-USP), Bauru, São Paulo, from five different Brazilian states (Figure 1). All participants were enrolled in the Brazilian Oral Cleft Group (BOCG), which is a collaborative group with reference centers for the treatment of patients with orofacial clefts in different geographical regions of Brazil (Machado et al. 2022). To minimize variability and ensure consistency, each center adhered to standardized protocols and used a unified clinical form for data collection and patient assessment. Efforts were made to address potential biases by prioritizing the inclusion of centers in regions reflecting a wide range of socioeconomic and cultural contexts. This approach enhances the representativeness and generalizability of the study findings. Furthermore, all participants underwent multidisciplinary evaluations to confirm their diagnoses, thereby ensuring the reliability and accuracy of the data.

The study included 1899 patients with NSOC, 999 patients with NSCLP, 458 with NSCPO, and 442 with NSCLO. All patients were screened for the presence of associated anomalies or syndromes by a multidisciplinary team in each of the services, and only those identified to have NSOC were included in this study. To ensure the independence of the current analysis and avoid data duplication, participants from two prior BOCG studies (Martelli et al. 2010; Silva et al. 2022) were excluded. This decision strengthens the study's validity by preventing redundancy and potential bias in the dataset.

2.2 | Data Collection

Data were obtained from clinical records of patients, between June 2023 and May 2024. After identifying the number of individuals participating in the study, the first step was to categorize the family history as positive or negative. In case of positive family history, the characterization of the number of affected relatives was raised, being categorized as a single (only one other relative affected by NSOC in the family) or multiple (two or more relatives affected by NSOC in the family) (Silva et al. 2022) and information about the degree of kinship and the type of orofacial cleft of the affected family member was included.

The classification of the degree of family kinship was carried out according to Nussbaum, McInnes, and Willard (2016), as: relatives in the first degree: father or mother, brother or sister; relatives in the second degree: grandfather or grandmother, uncle or aunt, half-brother or half-sister, nephew or niece (maternal or paternal); and relatives in the third degree: first cousins (maternal or paternal).

2.3 | Statistical Analysis and Ethical Aspects

After collecting data from the six services specialized in the diagnosis and treatment of oral clefts, a database was built. The statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences for Windows Inc., USA (SPSS), version 27.0. The first step involved describing the absolute and relative frequencies of the types of clefts according to the independent variables (sex, geographic region, family history, and number of affected relatives) and using the chi-square test to verify associations between variables.

In the second stage, comparisons were made using the chi-square test and *z* test between the proportions of oral cleft types (NSCLP vs. NSCLO; NSCLP vs. NSCPO; and NSCLO vs. NSCPO), considering family history of orofacial clefts, sex, and geographic region. This was followed by a comparison of the mean number of relatives affected by orofacial clefts among the different orofacial cleft types of the study participants (NSCLP vs. NSCLO; NSCLP vs. NSCPO; and NSCLO vs. NSCPO), using the Student's *t* test. Additionally, a comparison of the number of relatives affected by clefts between groups was performed.

This multicenter study was conducted in accordance with ethical guidelines and received approval from the research ethics committee of the primary center (Approval Number: 75124823.1.1001.5146), as well as from the affiliated centers involved in the study. Consent was obtained from the participants and/or their parents or guardians.

3 | Results

Among the 1899 patients included in this study, from six different Brazilian reference services, 999 (52.6%) were carriers of NSCLP, 458 (24.11%) with NSCPO, and 442 (23.27%) with NSCLO. Among all patients analyzed, 1024 (53.92%) were males and 875 (46.08%) were females. In the NSCLP and NSCLO groups, males predominated, and in the NSCPO group, females.

Figure 2 shows the proportion of heredity for each type of orofacial cleft, with NSCLO and NSCLP presenting similar heredity proportions (32.8% and 32.4%, respectively), while NSCPO had 26.2% of cases with a family history of oral clefts. A higher proportion of NSCLP was observed in males (58.3%), in the state of Paraná (63.4%), and with more than one family member with a history of orofacial clefts (61.7%). Regarding NSCP, the proportion between males and females was similar (23.3%), with a higher prevalence in the state of Mato Grosso (35.5%) and with multiple heredity (25.5%). However, patients with NSCPO showed a higher prevalence in females (30.9%), in the state of

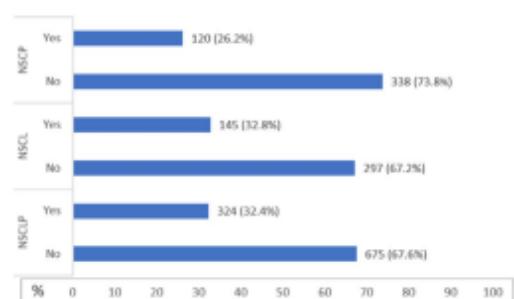


FIGURE 2 | Distribution of positive and negative family history across the three nonsyndromic orofacial cleft groups. NSCLP: Nonsyndromic cleft lip and palate; NSCLO: Nonsyndromic cleft lip; NSCPO: Nonsyndromic cleft palate.

Minas Gerais (33.3%), and mostly without family history of orofacial cleft history (25.8%) (Table 1).

Comparing the types of NSOC and the family history of clefts, there was no statistically significant difference between NSCLP and NSCLO. However, there was a significant difference in the comparisons between NSCLP versus NSCPO and NSCLO versus NSCPO, with a higher proportion of positive family history cases for NSCLP ($p < 0.001$) and NSCLO ($p = 0.021$), respectively (Table 2).

In Table 3, we observe in the NSCLP versus NSCLO comparison a higher prevalence of NSCLP (59.8%) compared to NSCLO (53.8%) in males, although the result was not statistically significant. In females, however, NSCLO had a higher prevalence (46.2% vs. 40.2% NSCLP; p -value < 0.001). In the NSCLP versus NSCPO comparison, the result was similar, with a higher prevalence of NSCLP in males (59.8% vs. 41% NSCPO; p -value < 0.001) and a higher prevalence of NSCPO in females (59% vs. 40.2% NSCLP; p -value < 0.001). In the NSCLO versus NSCPO comparison, NSCLO had a higher prevalence in males (53.8% vs. 41% NSCPO; p -value < 0.001), while NSCPO was more prevalent in females (59% vs. 46.2% NSCLO; p -value < 0.001). Regarding geographical region, NSCPO cases had the highest prevalence in the state of Minas Gerais (51.5%), with a significant difference when compared to NSCLP (30.6%) and NSCLO (37.8%). The highest prevalence of NSCLO was also in Minas Gerais, while the highest prevalence of NSCLP occurred in the state of Paraná (30.8%), being greater than NSCLO and NSCPO ($p = 0.010$ and < 0.001 , respectively).

It is observed that in all three types of orofacial clefts analyzed in this study, a higher proportion of relatives affected by orofacial clefts was found among third-degree relatives, for both men and women (Table 4).

Table 5 presents the comparison of the number of affected relatives in relation to the total number of patients for each type of oral cleft. A significant difference was observed in the comparisons between NSCLP versus NSCPO (p -value = 0.016) and NSCLO versus NSCPO (p -value = 0.030). Similarly, in Table 6, the same comparison was made, stratified by sex. A significant difference was observed in the comparisons between NSCLP

TABLE 1 | Descriptive and association (bivariate) analysis between nonsyndromic orofacial cleft and independent variables.

	NSCLP <i>n</i> (%)	NSCLO <i>n</i> (%)	NSCPO <i>n</i> (%)	<i>p</i> *
Sex (<i>n</i> = 1899)				
Male	598 (58.4)	238 (23.2)	188 (18.4)	<0.001
Female	401 (45.8)	204 (23.3)	270 (30.9)	
Brazilian states (<i>n</i> = 1899)				
Bahia	234 (53.9)	93 (21.4)	107 (24.7)	<0.001
Mato Grosso	80 (51.6)	55 (35.5)	20 (12.9)	
Minas Gerais	306 (43.2)	167 (23.6)	236 (33.3)	
Paraná	308 (63.4)	107 (22)	71 (14.6)	
São Paulo	71 (61.7)	20 (17.4)	24 (20.9)	
Family history (<i>n</i> = 1899)				
Nonhereditary	675 (51.5)	297 (22.7)	338 (25.8)	0.037
Single	266 (53.7)	121 (24.4)	108 (21.8)	
Multiple	58 (61.7)	24 (25.5)	12 (12.8)	

Abbreviations: NSCLO, nonsyndromic cleft lip only; NSCLP, nonsyndromic cleft lip and palate; NSCPO, nonsyndromic cleft palate only.

**p* value obtained by chi-square test (χ^2).

TABLE 2 | Comparison between types of nonsyndromic orofacial cleft in relation to family history.

Family history	NSCLP (<i>n</i> = 999)		NSCLO (<i>n</i> = 442)		NSCPO (<i>n</i> = 458)		NSCLP × NSCLO		NSCLP × NSCPO		NSCLO × NSCPO	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>p</i>	<i>z</i>	<i>p</i>	<i>z</i>	<i>p</i>	<i>z</i>
Positive	324	32.4	145	32.8	120	26.2	0.889	0.139	0.016	2.399	0.030	2.173
Negative	675	67.6	297	67.2	338	73.8						

Note: In the first comparison (NSCLP × NSCLO), the following was expected: NSCLP positive *n* = 325.1 and NSCLP negative *n* = 673.9 and for NSCLO positive *n* = 143.9 and NSCLO negative *n* = 298.1; in the second comparison (NSCLP × NSCPO), the following was expected: NSCLP positive *n* = 304.4 and NSCLP negative *n* = 694.6 and for NSCPO positive *n* = 139.6 and NSCPO negative *n* = 318.4. And, in the third comparison (NSCLO × NSCPO), the following was expected: NSCLO positive *n* = 130.1 and NSCLO negative *n* = 311.9 and for NSCPO positive *n* = 134.9 and NSCPO negative *n* = 323.1. *p* value obtained by chi-square test (χ^2) and *z* value obtained by *z* test. NSCLP: nonsyndromic cleft lip and palate; NSCLO: nonsyndromic cleft lip only; NSCPO: nonsyndromic cleft palate only.

TABLE 3 | Comparison between types of nonsyndromic orofacial cleft in relation to sex and geographic region.

	NSCLP (<i>n</i> = 999)	NSCLO (<i>n</i> = 442)	NSCPO (<i>n</i> = 458)	NSCLP × NSCLO		NSCLP × NSCPO		NSCLO × NSCPO	
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>p</i>	<i>z</i>	<i>p</i>	<i>z</i>	<i>p</i>	<i>z</i>
Sex (<i>n</i> = 1897)									
Male	596 (59.8)	238 (53.8)	188 (41)	0.035	2103	<0.001	6.657	<0.001	3.844
Female	401 (40.2)	204 (46.2)	270 (59)	<0.001	-2103	<0.001	-6.657	<0.001	-3.844
Brazilian states (<i>n</i> = 1899)									
Bahia	234 (23.4)	93 (21)	107 (23.4)	0.319	0.996	0.980	0.026	0.402	-0.838
Mato Grosso	80 (8)	55 (12.4)	20 (4.4)	0.008	-2.665	0.011	2.552	<0.001	4383
Minas Gerais	306 (30.6)	167 (37.8)	236 (51.5)	0.008	-2.666	<0.001	-7.662	<0.001	-4.146
Paraná	308 (30.8)	107 (24.2)	71 (15.5)	0.010	2.560	<0.001	6.192	0.001	3.278
São Paulo	71 (7.1)	20 (4.5)	24 (5.2)	0.063	1.858	0.180	1.340	0.619	-0.497

Note: *p* value and *z* value were obtained by *z* test.

Abbreviations: NSCLO, nonsyndromic cleft lip only; NSCLP, nonsyndromic cleft lip and palate; NSCPO, nonsyndromic cleft palate only.

TABLE 4 | Distribution of the affected relatives, with nonsyndromic orofacial clefts, according to the degree of kinship.

	Degree of kinship				Total of affected relatives
	1st, n (%)	2nd, n (%)	3rd, n (%)	Dist, n (%)	
NSCLP					
Male	41 (18.9)	60 (27.6)	93 (42.9)	23 (10.6)	217
Female	33 (23.7)	38 (27.3)	54 (38.8)	14 (10.1)	139
Total	74 (20.8)	98 (27.5)	147 (41.3)	37 (10.4)	356
NSCL					
Male	17 (19.3)	24 (27.3)	30 (34.1)	17 (19.3)	88
Female	15 (21.7)	16 (23.2)	24 (34.8)	14 (20.3)	69
Total	32 (20.4)	40 (25.5)	54 (34.4)	31 (19.7)	157
NSCP					
Male	15 (23.8)	11 (17.5)	32 (50.8)	5 (7.9)	63
Female	12 (19.7)	15 (24.6)	29 (47.5)	5 (8.2)	61
Total	27 (21.8)	26 (21)	61 (49.2)	10 (8.1)	124

Abbreviations: Dist, distant relatives beyond the third; NSCLO, nonsyndromic cleft lip only; NSCLP, nonsyndromic cleft lip and palate; NSCPO, nonsyndromic cleft palate only.

TABLE 5 | Comparison of total of affected relatives, in proportion, considering each group of types of nonsyndromic orofacial cleft (case, $n = 1899$; affected relatives, $n = 637$).

Comparison	<i>p</i>	<i>z</i>
NSCLP [356 (35.6%) relatives in 999 cases]	0.889	0.139
×		
NSCLO [157 (35.5%) relatives in 442 cases]		
NSCLP [356 (35.6%) relatives in 999 cases]	0.016	2.399
×		
NSCPO [124 (27.1%) relatives in 458 cases]		
NSCLO [157 (35.5%) relatives in 442 cases]	0.030	2.173
×		
NSCPO [124 (27.1%) relatives in 458 cases]		

Note: *p* value and *z* value were obtained by *z* test.

Abbreviations: NSCLO, nonsyndromic cleft lip only; NSCLP, nonsyndromic cleft lip and palate; NSCPO, nonsyndromic cleft palate only.

versus NSCPO (*p*-value = 0.013) and NSCLO versus NSCPO (*p*-value = 0.007), both in females.

4 | Discussion

Epidemiological studies have shown differences in the prevalence of types of NSOC in different countries and Brazil (Derijcke, Eerens, and Carels 1996; Christensen et al. 2004; Jaruratanasirikul et al. 2008; Trezena et al. 2023). Previous evaluations carried out with Brazilian populations showed a prevalence of NSCLP, compared to NSCLO and NSCPO (Freitas et al. 2004; Martelli-Júnior et al. 2007, 2008). However, in a recent study in Brazil, with 2668 subjects, a higher frequency of NSCLO was observed (50.07%) (Silva et al. 2022). In the present study, with 1899 individuals from different geographic regions

of Brazil, it was observed that 52.6% were NSCLP, followed by NSCPO (24.11%) and NSCLO (23.27%). NSCLP was almost twice as high compared to NSCPO and NSCLO.

Regarding sex, we had 1022 (53.87%) males and 875 (46.12%) females. In the NSCLP and NSCLO groups, males predominated, and in the NSCPO group, females (1.43 ratio of female to male). In another analysis performed in Brazil, it was observed that 1.3 ratio of male to female. Males were 2.57-fold more affected by NSCLP than females (Martelli-Júnior et al. 2007). The observed differences in the prevalence of NSCPO between males and females can be attributed to a combination of genetic, developmental, and environmental factors. While hormonal influences, such as the role of sex hormones in craniofacial development, have been well documented, additional mechanisms may also contribute to the higher prevalence in females. Genetic factors, including the involvement of X-linked genes, could play a role, as females have two X chromosomes, increasing the likelihood of expressing mutations or variations associated with orofacial clefts (Jugessur et al. 2012). Developmentally, the delayed closure of the palate in female fetuses, typically occurring 1 week later than in males, may create a longer window of vulnerability to disruptions (Burg et al. 2016). Furthermore, environmental and epigenetic factors, such as differential exposure to teratogens during pregnancy or maternal stress, could interact with genetic predispositions, exacerbating the risk in females (Mossey et al. 2009; Dixon et al. 2011; Martinelli et al. 2020). A deeper understanding of these complex interactions is crucial for developing targeted prevention and intervention strategies.

Of the 1899 patients participating in the study, 589 (31.01%) had a positive family history of oral clefts. The scientific literature is quite varied in relation to the family history of oral clefts. An extensive study in Czechoslovakia, analyzing 4557 children over a period of 29 years, registered a positive familial history in 18% of cases (Peterka et al. 1996). Another study

TABLE 6 | Comparison of total of affected relatives, in proportion, considering each group of types of nonsyndromic orofacial cleft by sex (case, $n=1897$; affected relatives, $n=637$).

Comparison	<i>p</i>	<i>z</i>
NSCLP male [217 (36.4%) relatives in 596 cases]	0.739	0.333
×		
NSCLO male [88 (36.9%) relatives in 238 cases]		
NSCLP male [217 (36.4%) relatives in 596 cases]	0.677	0.417
×		
NSCPO male [63 (33.5%) relatives in 188 cases]		
NSCLO male [88 (36.9%) relatives in 238 cases]	0.923	0.096
×		
NSCPO male [63 (33.5%) relatives in 188 cases]		
NSCLP female [139 (34.6%) relatives in 401 cases]	0.547	0.602
×		
NSCLO female [69 (33.8%) relatives in 204 cases]		
NSCLP female [139 (34.6%) relatives in 401 cases]	0.013	2.477
×		
NSCPO female [61 (22.6%) relatives in 270 cases]		
NSCLO female [69 (33.8%) relatives in 204 cases]	0.007	2.698
×		
NSCPO female [61 (22.6%) relatives in 270 cases]		

Note: *p* value and *z* value were obtained by *z* test.

Abbreviations: NSCLO, nonsyndromic cleft lip only; NSCLP, nonsyndromic cleft lip and palate; NSCPO, nonsyndromic cleft palate only.

carried out in the Thai population showed a positive family history for 17.7% of cases (Jaruratanasirikul et al. 2008). In the United States and Western Europe, a positive family history was approximately 40% of the cases (Shields, Bixler, and Fogh-Andersen 1981). Studies conducted in the Democratic Republic of Congo and Malaysia showed, respectively, 8% and 59% of positive family history for orofacial clefts (Mbuyil-Musanzayi et al. 2018; Salahshourifar et al. 2012). Our results are very similar to those found in an extensive Brazilian study (Silva et al. 2022).

Among the 589 cases of NSOC with a positive family history, the majority (495; 84%) were individual (single) cases in the family, while 94 (16%) were multiplex cases. These findings were repeated in the three groups studied (NSCLP, NSCLO, and NSCPO), being more evident in the NSCLP group and less common among NSCPO. Our results are in agreement with other studies conducted in Brazil (Freitas et al. 2004; Silva et al. 2022). When we compare the type of NSOC with family history, there

was no statistically significant difference between NSCLP and NSCLO. However, there was a significant difference in the comparisons between NSCLP versus NSCPO and NSCLO versus NSCPO, with a higher proportion of positive family history cases for NSCLP and NSCLO, respectively. Silva et al. (2022) found that the NSCLP group was more frequent than the NSCPO group, but did not present differences in relation to the NSCLO group. These results were expected since NSCLP and NSCLO have genetic and embryonic similarities, being categorized into a larger group (NSCLP ± P) (Machado et al. 2018).

Regarding the prevalence of the types of NSOC by male and female sex, we observe in the NSCLP versus NSCLO comparison a higher prevalence of NSCLP (59.8%) compared to NSCLO (53.8%) in males, although the result was not statistically significant. However, when compared, NSCLP versus NSCPO and NSCLO versus NSCPO, there is a predominance of occurrence in males (NSCLP and NSCLO) and females (NSCPO). These results were statistically significant (*p*-value < 0.001). The higher frequency of NSCLP and NSCLO in males and NSCPO in females corroborates other studies in the literature (Martelli-Júnior et al. 2007, 2008; Silva et al. 2022).

Regarding the comparison of the average number of relatives affected by NSOC, no differences were observed between the NSCLP and NSCLO groups, but when comparing both groups with the NSCPO groups, there were significant differences ($p=0.002$ and 0.013 , respectively). These results reinforce Brazilian and foreign studies that show clinical and genetic evidence for the distinctions between NSCLP and NSCLO, compared to NSCPO alone (Olasoji, Ukiril, and Yahaya 2005; Coutinho et al. 2009; Koga et al. 2016; Ferrari-Piloni et al. 2021).

In the three groups of NSOC, a higher proportion of relatives affected by oral clefts was observed among third-degree relatives for both men and women. These findings contrast with those of Silva et al. (2022), also conducted in Brazil, which reported a higher frequency of oral clefts among first-degree relatives. This unexpected pattern is not well documented in the literature, prompting the need for further investigation. Several hypotheses may help explain this discrepancy. One possible factor is the limited availability or reliability of medical history and information for first- and second-degree relatives, potentially leading to underreporting or misidentification of affected individuals in closer familial relationships. Another explanation could be the reduced genetic impact in third-degree relatives due to their more distant familial connection, which weakens the genetic predisposition. However, this might be counterbalanced by environmental or lifestyle factors that disproportionately contribute to the manifestation of clefts in third-degree relatives. Further studies are essential to explore these hypotheses and clarify the underlying causes.

A key finding of this study was the variation in NSOC prevalence across different Brazilian geographical regions. NSCPO cases were most prevalent in the state of Minas Gerais (51.5%), showing a significant difference when compared to NSCLP (30.6%) and NSCLO (37.8%). Similarly, the highest prevalence of NSCLO was observed in Minas Gerais, whereas NSCLP had its highest prevalence in the state of Paraná (30.8%), surpassing both NSCLO and NSCPO in that region. These regional

differences may reflect variations in the genetic population architecture across Brazilian states. Brazil's diverse genetic landscape, shaped by varying proportions of European, African, and Indigenous ancestries in different regions, contributes to heterogeneity in the prevalence of genetic conditions (Pena et al. 2011; Magalhães da Silva et al. 2014). In Minas Gerais, historical patterns of European settlement mixed with Indigenous and African populations could influence the genetic predisposition to specific NSOC subtypes. Similarly, in Paraná, distinct waves of European immigration may have created a genetic profile that differs from other regions, potentially impacting the prevalence of NSCLP. Furthermore, environmental and sociocultural factors, such as healthcare access, nutritional status, and reporting practices, likely interact with genetic predispositions to shape these regional patterns. These findings align with global studies, which also report variations in the occurrence and prevalence of oral clefts across populations and geographic regions (Dixon et al. 2011). Further research into regional genetic and environmental factors is necessary to better understand these differences and inform targeted prevention strategies.

One limitation of this study is its regional focus, as it did not include participants from various states across Brazil, which could limit the generalizability of the findings. Brazil's vast geographic expanse and ethnic diversity mean that factors such as regional and cultural differences in reporting family history could influence the results. A broader representation from different regions would enhance the study's comprehensiveness and reflect the country's diverse population more accurately. Furthermore, the cross-sectional design presents inherent limitations, notably the inability to establish causal relationships between variables. This restricts the study's capacity to capture the dynamic nature of the conditions being analyzed. To address these issues, future research should adopt longitudinal designs that can track changes over time and explore causal factors, leading to more effective prevention strategies and interventions tailored to Brazil's heterogeneous population.

In conclusion, this study contributes valuable insights into the prevalence and familial patterns of NSOC in a highly genetically diverse Brazilian population. We found a higher prevalence of NSCLP and NSCLO among males and NSCPO among females. Additionally, cases of NSCLP and NSCLO were more frequently associated with a positive family history. Across the three NSOC groups studied, a higher proportion of affected relatives was identified among third-degree relatives, with significant regional differences in the distribution of NSOC types across Brazil. These findings highlight the importance of incorporating family history into genetic counseling and clinical risk assessments for NSOC. Future research should focus on multicenter and longitudinal studies in diverse populations to further investigate the interplay between genetic and environmental factors in NSOC. Such studies could inform more tailored approaches to prevention, early diagnosis, and management of NSOC, particularly in countries with high rates of genetic admixture like Brazil.

Author Contributions

Conceptualization, R.A.M., H.M.-Jr., R.D.C.; data curation, L.P.B., R.A.M.; formal analysis, L.P.B., R.A.M.; funding acquisition, H.M.-Jr.,

R.D.C.; investigation, L.P.B., R.A.M.; methodology, L.P.B., R.A.M.; resources, L.T.N., D.R.B.M., A.L.C.A.R., L.E.R.V., F.E.S.O., A.L.H.F., S.R.A.R., D.C.F.S., R.S.; writing – original draft, L.P.B., R.A.M., H.M.-Jr.; writing – review and editing, L.P.B., R.A.M., L.T.N., D.R.B.M., A.L.C.A.R., L.E.R.V., F.E.S.O., A.L.H.F., S.R.A.R., D.C.F.S., R.S., R.D.C., H.M.-Jr. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge the Minas Gerais State Research Foundation (FAPEMIG, Minas Gerais, Brazil), National Council for Scientific and Technological Development (CNPq, Brasília, Brazil), and Coordination of Training of Higher Education Graduate Foundation (CAPES, Brasília, Brazil) for their assistance and support in conducting this study.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

Data Availability Statement

Research data are not shared.

References

- Alade, A., W. Awotoye, and A. Butali. 2022. "Genetic and Epigenetic Studies in Non-Syndromic Oral Clefts." *Oral Diseases* 28, no. 5: 1339–1350.
- Burg, M. L., Y. Chai, C. A. Yao, W. Magee 3rd, and J. C. Figueiredo. 2016. "Epidemiology, Etiology, and Treatment of Isolated Cleft Palate." *Frontiers in Physiology* 7: 67.
- Christensen, K., K. Juel, A. M. Herskind, and J. C. Murray. 2004. "Long-Term Follow-Up Study of Survival Associated With Cleft Lip and Palate at Birth." *British Medical Journal* 328, no. 7453: 1405.
- Coutinho, A. L. F., M. D. C. Lima, M. A. P. Kitamura, J. Ferreira Neto, and R. M. Pereira. 2009. "Epidemiological Characteristics of Patients With Orofacial Clefts Attending a Referral Center in Northeast Brazil." *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil* 9: 149–156.
- Derijcke, A., A. Eerens, and C. Carels. 1996. "The Incidence of Oral Clefts: A Review." *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 34, no. 6: 488–494.
- Dixon, M. J., M. L. Marazita, T. H. Beaty, and J. C. Murray. 2011. "Cleft Lip and Palate: Understanding Genetic and Environmental Influences." *Nature Reviews Genetics* 12, no. 3: 167–178.
- Farral, M., and S. Holder. 1992. "Familial Recurrence-Pattern Analysis of Cleft Lip With or Without Cleft Palate." *American Journal of Human Genetics* 50, no. 2: 270–277.
- Ferrari-Pilomi, C., L. A. N. Barros, F. A. S. Jesuino, and J. Valladares-Neto. 2021. "Prevalence of Cleft Lip and Palate and Associated Factors in Brazil's Midwest: A Single-Center Study." *Brazilian Oral Research* 35: e039.
- Fogh-Andersen, P. 1942. *Inheritance of Harelip and Cleft Palate*. Copenhagen: Arnold Busck.
- Freitas, J. A., G. S. Dalben, M. Santamaría Jr., and P. Z. Freitas. 2004. "Current Data on the Characterization of Oral Clefts in Brazil." *Brazilian Oral Research* 18, no. 2: 128–133.
- Hammond, N. L., and M. J. Dixon. 2022. "Revisiting the Embryogenesis of Lip and Palate Development." *Oral Diseases* 28, no. 5: 1306–1326.
- Jaruratanasirikul, S., V. Chichareon, N. Pattanapreechawong, and P. Sangsupavanich. 2008. "Cleft Lip and/or Palate: 10 Years' Experience at

- a Pediatric Cleft Center in Southern Thailand." *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 45, no. 6: 597–602.
- Jugessur, A., O. Skare, R. T. Lie, A. J. Wilcox, K. Christensen, and H. K. Gjessing. 2012. "X-Linked Genes and Risk of Orofacial Clefts: Evidence From Two Population-Based Studies in Scandinavia." *PLoS One* 7, no. 6: e39240.
- Koga, H., K. Iida, T. Maeda, M. Takahashi, N. Fukushima, and T. Goshi. 2016. "Epidemiologic Research on Malformations Associated With Cleft Lip and Cleft Palate in Japan." *PLoS One* 11, no. 2: e0149773.
- Machado, R. A., I. P. de Toledo, H. Martelli-Júnior, S. R. Reis, N. S. Guerra E, and R. D. Coletta. 2018. "Potential Genetic Markers for Nonsyndromic Oral Clefts in the Brazilian Population: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Birth Defects Research* 110, no. 10: 827–839.
- Machado, R. A., L. Q. R. Oliveira, A. L. C. A. Rangel, et al. 2022. "Brazilian Multiethnic Association Study of Genetic Variant Interactions among FOS, CASP8, MMP2 and CRISPLD2 in the Risk of Nonsyndromic Cleft Lip with or without Cleft Palate." *Dentistry Journal* 11, no. 1: 7.
- Magalhães da Silva, M., M. R. S. Rani, G. N. O. Costa, et al. 2014. "The Correlation Between Ancestry and Color in Two Cities of Northeast Brazil With Contrasting Ethnic Compositions." *European Journal of Human Genetics* 18, no. 1: 76–86.
- Martelli, D. R., P. R. Bonan, M. C. Soares, L. R. Paranaiba, and H. Martelli-Júnior. 2010. "Analysis of Familial Incidence of Non-Syndromic Cleft Lip and Palate in a Brazilian Population." *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal* 15, no. 6: e898–e901.
- Martelli-Júnior, H., P. R. Bonan, R. C. Santos, D. R. Barbosa, M. S. Swerts, and R. D. Coletta. 2008. "An Epidemiologic Study of Lip and Palate Clefts From a Brazilian Reference Hospital." *Quintessence International* 39, no. 9: 749–752.
- Martelli-Júnior, H., L. V. Porto, D. R. Martelli, P. R. Bonan, A. B. Freitas, and R. D. Coletta. 2007. "Prevalence of Nonsyndromic Oral Clefts in a Reference Hospital in the State of Minas Gerais, Brazil, Between 2000–2005." *Brazilian Oral Research* 21, no. 4: 314–317.
- Martinelli, M., A. Palmieri, F. Carinci, and L. Scapoli. 2020. "Non-Syndromic Cleft Palate: An Overview on Human Genetic and Environmental Risk Factors." *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 8: 592271.
- Mbuyi-Musanzayi, S., T. J. Kayembe, M. K. Kashal, et al. 2018. "Non-Syndromic Cleft Lip and/or Cleft Palate: Epidemiology and Risk Factors in Lubumbashi (DR Congo), a Case-Control Study." *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 46, no. 7: 1051–1058.
- Mossey, P. A., J. Little, R. G. Munger, M. J. Dixon, and W. C. Shaw. 2009. "Cleft Lip and Palate." *Lancet* 374, no. 9703: 1773–1785.
- Nussbaum, R. L., R. R. McInnes, and H. F. Willard. 2016. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. 8th ed. Philadelphia, PA, USA: Elsevier.
- Olasoji, H. O., O. E. Ukiiri, and A. Yahaya. 2005. "Incidence and Aetiology of Oral Clefts: A Review." *African Journal of Medicine and Medical Sciences* 34, no. 1: 1–7.
- Pena, S. D. J., G. D. Pietro, M. Fuchshuber-Moraes, et al. 2011. "The Genomic Ancestry of Individuals From Different Geographical Regions of Brazil Is More Uniform Than Expected." *PLoS One* 6, no. 2: e17063.
- Peterka, M., R. Peterková, M. Halasková, M. Tvrdek, and M. Fára. 1996. "Sex Differences in the Incidence of Orofacial Clefts and the Question of Primary Prevention in Families With Genetic Risk." *Acta Chirurgiae Plasticae* 38, no. 2: 57–60.
- Rodrigues, K., M. F. Sena, A. G. Roncalli, and M. A. Ferreira. 2009. "Prevalence of Orofacial Clefts and Social Factors in Brazil." *Brazilian Oral Research* 23, no. 1: 38–42.
- Salahshourifar, I., W. A. Wan Sulaiman, A. S. Halim, and B. A. Zilfalil. 2012. "Mutation Screening of IRF6 Among Families With Non-Syndromic Oral Clefts and Identification of Two Novel Variants: Review of the Literature." *European Journal of Medical Genetics* 55, no. 6–7: 389–393.
- Shields, E. D., D. Bixler, and P. Fogh-Andersen. 1981. "Cleft Palate: A Genetic and Epidemiologic Investigation." *Clinical Genetics* 20, no. 1: 13–24.
- Silva, C. M., M. C. M. Pereira, T. B. Queiroz, and L. T. das Neves. 2022. "Family History in Non-Syndromic Orofacial Clefts: Is There a Pattern?" *Oral Diseases* 28, no. 8: 2194–2203.
- Trezena, S., R. A. Machado, S. R. de Almeida Reis, et al. 2023. "Isolated Nonsyndromic Cleft Palate: Multicenter Epidemiological Study in the Brazil." *BMC Oral Health* 23, no. 1: 486.
- Worley, M. L., K. G. Patel, and L. A. Kilpatrick. 2018. "Cleft Lip and Palate." *Clinics in Perinatology* 45, no. 4: 661–678.

5.2 Artigo científico 2 (produto técnico)

Evaluation of graduates from an interdisciplinary postgraduate program in Primary Health Care, with a grade of excellence (CAPES)

Leonardo Pereira de Barros¹ | Amanda de Andrade Costa² | Árlen Almeida Duarte de Sousa³ | Daniella Reis Barbosa Martelli^{1,4} | Verônica Oliveira Dias^{1,5} | Hercílio Martelli Júnior^{1,6}

¹Postgraduate Program in Primary Health Care | State University of Montes Claros | Montes Claros | Minas Gerais | Brazil. Email: enfermeiroleonardo@yahoo.com.br | Orcid: <https://orcid.org/0009-0004-9796-4865>

²Postgraduate Program in Primary Health Care | State University of Montes Claros | Montes Claros | Minas Gerais | Brazil. Email: bandinhaandrade@gmail.com | Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8270-296X>

³Department of Educational Methods and Techniques | State University of Montes Claros | Montes Claros | Minas Gerais | Brazil. Email: arlenduarte@gmail.com | Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7690-5282>

⁴Dental School, CCBS | State University of Montes Claros | Montes Claros | Minas Gerais | Brazil. Email: daniellareismartelli@yahoo.com.br | Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7497-6052>

⁵Pediatric Dentistry | State University of Montes Claros | Montes Claros | Minas Gerais | Brazil. Email: veronicaunimontes@yahoo.com.br | Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1989-7797>

⁶Oral Pathology and Oral Medicine | State University of Montes Claros | Montes Claros | Minas Gerais | Brazil. Email: hmjunior2000@yahoo.com | Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-9691-2802>

Abstract The follow-up of graduates from the *Stricto sensu* post-graduation is an institutional strategy for obtaining information about the quality of training of these professionals. This study aimed to analyze the profile of graduates from the postgraduate program in Primary Health Care (PPGCPS). This is a descriptive, cross-sectional, quantitative study. Data collection was carried out from the access to the Lattes curriculum of graduates of PPGCPS, State University of Montes Claros (UNIMONTES), with collection of information about the profile and professional trajectory of the graduates. The analysis of the Lattes curriculum of 119 students revealed that 83.05% of them completed only the master's course, 2.54% the doctorate course and 14.4% are currently in doctorate studies. There was a predominance of female medical graduates from public universities. Most graduates work with teaching and a smaller number of these continued to produce scientifically after the completion of the master's degree. This profile highlights the importance of the course in vocational training, especially in Minas Gerais, where many former students are directly involved with teaching activities, acting on the training of new professionals. To implement a continuous evaluation process, structured as a form of follow-up of graduates, it is necessary to ensure the quality of the student training.

Keywords Health Postgraduate Programs. Health professional. Interdisciplinary Studies. Primary Health Care.

Introduction

The Brazilian post-graduation began in the 1960s, in restricted areas and limited to the regions of Viçosa, Zona da Mata de Minas Gerais, Rio Grande do Sul, São Paulo and Rio de Janeiro, being seen as important for national public health through the dissemination of

knowledge and professional qualification¹⁻². The post-graduation contributed to teaching in higher education, since, according to the Law of Guidelines and Bases of National Education (LDB), the preparation for teaching at this level should happen mainly in the master's and doctoral courses².

The *Stricto sensu* professional postgraduate programs in Brazil began to take shape with the edition of the Institutional Law 7/2009, which was subsequently updated by the Institutional Law 17/2009. This marked the formal beginning of professional master's programs, distinct from traditional academic programs, with a focus on practical application and integration with professional areas³.

The motivation for establishing professional programs was to meet the growing demand for specialized training that could contribute directly to the workforce of public sectors, such as the Unified Health System (UHS). These programs are designed to promote the development of professionals who could integrate academic knowledge with practical skills, thus increasing the quality and applicability of research and education in their respective fields³.

In order to ensure specialized professionals in quantity and quality, who meet the development of the country, the Coordination for Improvement of Higher Level Personnel (CAPES), responsible for the evaluation of the Brazilian post-graduation, encourages the development of scientific research through the adequate preparation of researchers, training professors who meet basic/higher education and researchers who meet the needs of the country^{2,4}.

The follow-up of post-graduation graduates is an institutional strategy to obtain information on the quality of training of these professionals and a self-knowledge strategy, in addition to expanding transparency about the institutional results, both for the academic community and for society in general⁵⁻⁶. Graduates from master's and PhD courses should be

considered protagonists in the process of self-evaluation of educational institutions, so that managers can identify successes, potentials, insufficiencies, difficulties and raise hypotheses that can guide the improvement of postgraduate education in the country⁷.

The State University of Montes Claros (UNIMONTES) is located in Montes Claros, Minas Gerais, was created in 1962 and operates in the North and Northwest regions and in the Valleys of Jequitinhonha and Mucuri, encompassing about 342 municipalities and a current student community of approximately 11,500 students. In addition to the in-person graduate courses and distance learning, the university has technical-vocational courses, *Lato sensu* and *Stricto sensu* postgraduate studies. UNIMONTES has prioritized the expansion of *Stricto sensu* postgraduate courses, which already has 20 master's degree courses and five doctorate degree courses (<https://unimontes.br/apresentacao/>)⁸.

The postgraduate program in Primary Health Care represents a pioneering initiative in the training of human resources for the Unified Health System (UHS), especially in the North region of Minas Gerais. Initiated in 2006, the PPGCPS was born in response to the need to strengthen research and training of professionals in key areas of public health, with an emphasis on primary care (<https://www.posgraduacao.unimontes.br/ppgcps/historico/>). Rated 5 by CAPES in 2021, the program currently offers the master's degree and recently obtained the authorization for the doctorate, according to Ordinance no 0674 of July 24, 2024, both in the professional modality (<https://sucupira-v2.capes.gov.br/sucupira4/programas/detalhamento/202765?id-ies=3727&uf=MG&modalidade=2&search=&size=20&page=0>)⁹.

The objective of this study was to analyze the profile of graduates from a professional master's program, graded five, emphasizing the educational trajectory and areas of action of these professionals in the labor market.

Methods

A descriptive, cross-sectional study was conducted with a quantitative approach, in which an analysis of the profile and professional trajectory of graduates from the postgraduate program in Primary Health Care was performed. The study was conducted from access to the Lattes curriculum of graduates from the master's course of PPGCPS on the Lattes platform, of the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) (<https://lattes.cnpq.br/>).

An instrument for data collection was developed, which was carried out between February and June 2024. The dimensions analyzed were: sex, course, year of graduation, type of institution of graduation, completed specialization and/or residency, current professional occupation, state of work and scientific production after completion of the courses.

To evaluate whether the graduate continued having activities related to scientific research, the field of "*Complete articles published in journals*" was specifically evaluated, informed by the author in their Lattes curriculum, considering if the same continued to produce scientifically when it reported any publication of article with date after defense of the master's work.

The names of the masters' advisors were omitted to protect their identity, replacing each professor by a letter of the alphabet. For access to the Lattes curriculum of graduates, a list was obtained, provided by the academic department of PPGCPS with the names of all graduates from the beginning of the PPG until December 2023, considering all defended dissertations.

After the collection of information, a database was built through the software Statistical Package for the Social Sciences for Windows, Inc., EUA (SPSS®) versão 27.0, in which the absolute (n) and relative frequencies of the analyzed variables were calculated. Subsequently,

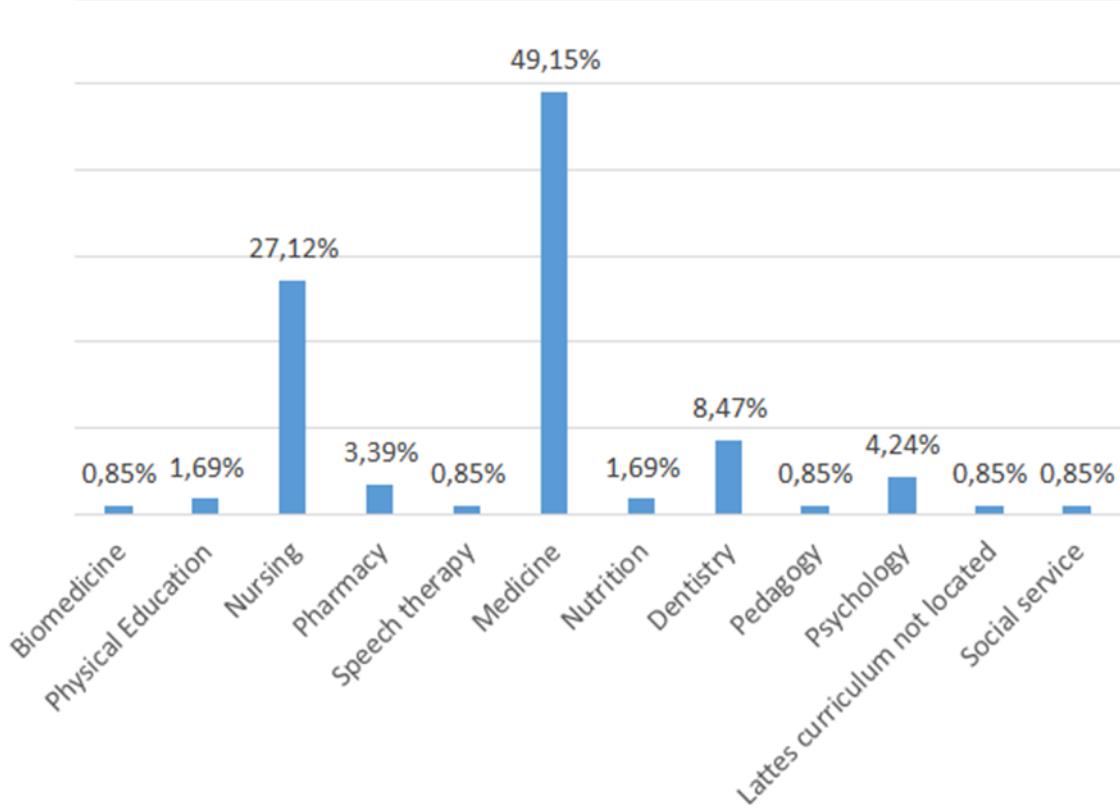
the data were transformed into figures with information related to the profile and trajectory of the graduates.

The study was conducted from information from a public database, thus dismissing submission to the Research Ethics Committee. However, it is important to note that ethical precautions were maintained in relation to the confidentiality of the respondents, according to the current resolutions of the National Health Council.

Results

Through the data obtained, 119 theses were completed (dissertations). However, it was identified that one graduate did not have a registered curriculum on the Lattes platform, making it impossible to access information. Moreover, in the Lattes curriculum of a graduate, there was no record of information regarding completed specialization and/or residency, as well as current professional occupation, state of work and scientific production after completion of the course, also making it impossible to collect these data.

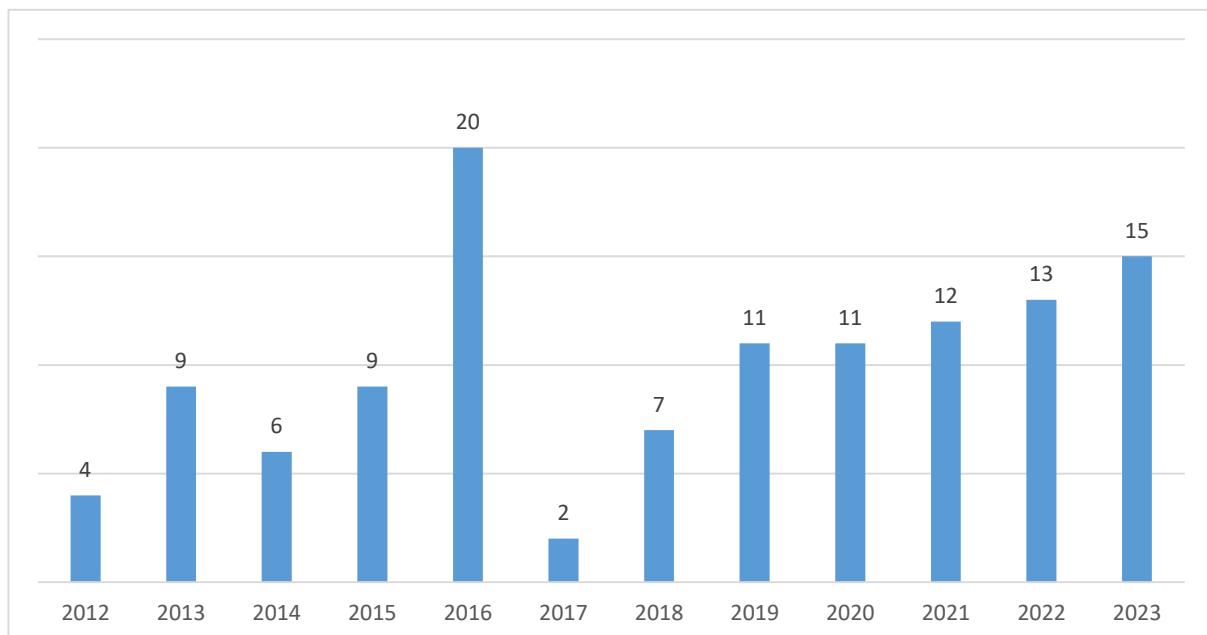
The analysis of 119 PPGCPS graduates revealed a female predominance (63.86%). The most prevalent graduate courses were: medicine (49.15%), nursing (27.12%), dentistry (8.47%) and psychology (4.24%). In addition to the courses in the area of biological and health sciences, there were also graduates in the area of pedagogy and social service (Graph 1).



Graph 1. Percentage of graduates from the Primary Health Care postgraduate program by graduate course.

The majority of graduates (62.71%) graduated from public institutions and specialized in them (97.43%). Regarding the current type of training, 83.05% have completed the master's degree, 2.54% the doctorate and 14.4% are currently in doctoral studies. There is no record of PPGCPS graduates who have completed or are in postdoctoral studies.

As for the defense of the papers, it is noticed that the number of dissertations defended varied over the years, with some important oscillations (Figure 2). There was a reduction in the number of defense of dissertations in 2012, 2014 and 2017, and an increase in 2016.



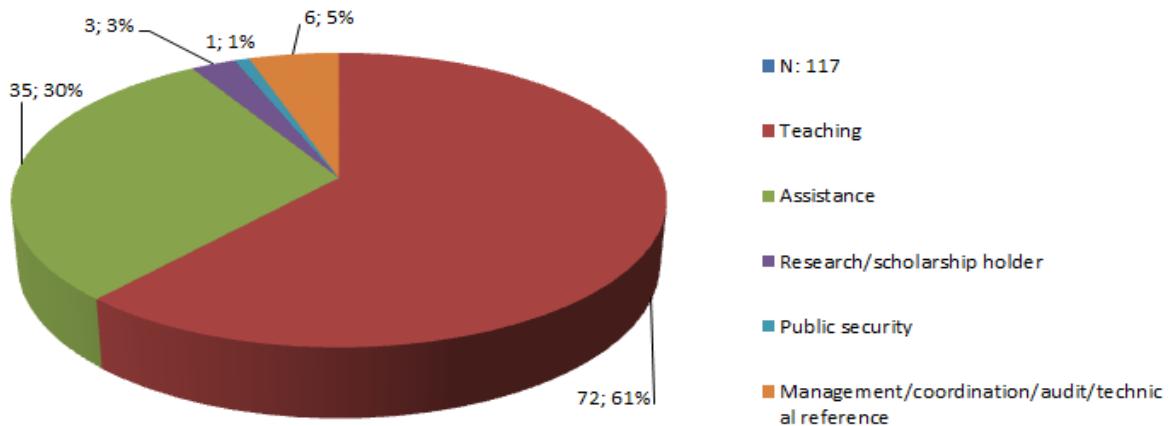
Graph 2. Number of dissertations defended in the Primary Health Care postgraduate program, from 2012 to 2023.

The professors who were most often the advisors of the students are represented by the letters A, B, C, D, E, F (Table 1).

Table 1 - Number of dissertations from the postgraduate program in Primary Health Care supervised by professors between 2012 and 2023.

Advisor	N	%
A	14	11.76
B	13	10.92
C	10	8.4
D	10	8.4
E	8	6.72
F	7	5.88
G	6	5.04
H	6	5.04
I	5	4.2
J	5	4.2
K	5	4.2
L	5	4.2
M	3	2.52
N	3	2.52
O	3	2.52
P	3	2.52
Q	3	2.52
R	2	1.68
S	2	1.68
T	2	1.68
U	1	0.84
V	1	0.84
W	1	0.84
X	1	0.84

Concerning the insertion in the labor market, a greater amount of graduates is involved in teaching activities (60.68%), assistance (29.91%) and research (2.56%), and a percentage occupies management/coordination/audit/Technical Reference positions (5.13%) (Graph 3). It is noteworthy that 0.85% of the graduates hold positions in the Military Fire Department of Minas Gerais.



Graph 3. Percentage of graduates from the postgraduate program in Primary Health Care by occupation.

Regarding the professional destination of the graduates, 96.58% have employment in Minas Gerais, 0.85% in Minas Gerais and Bahia concomitantly, followed by the states of Paraná, São Paulo and Distrito Federal, also with 0.85% (Figure 1). Most graduates (61.53%) continue to publish scientific articles after completion of the master's degree.

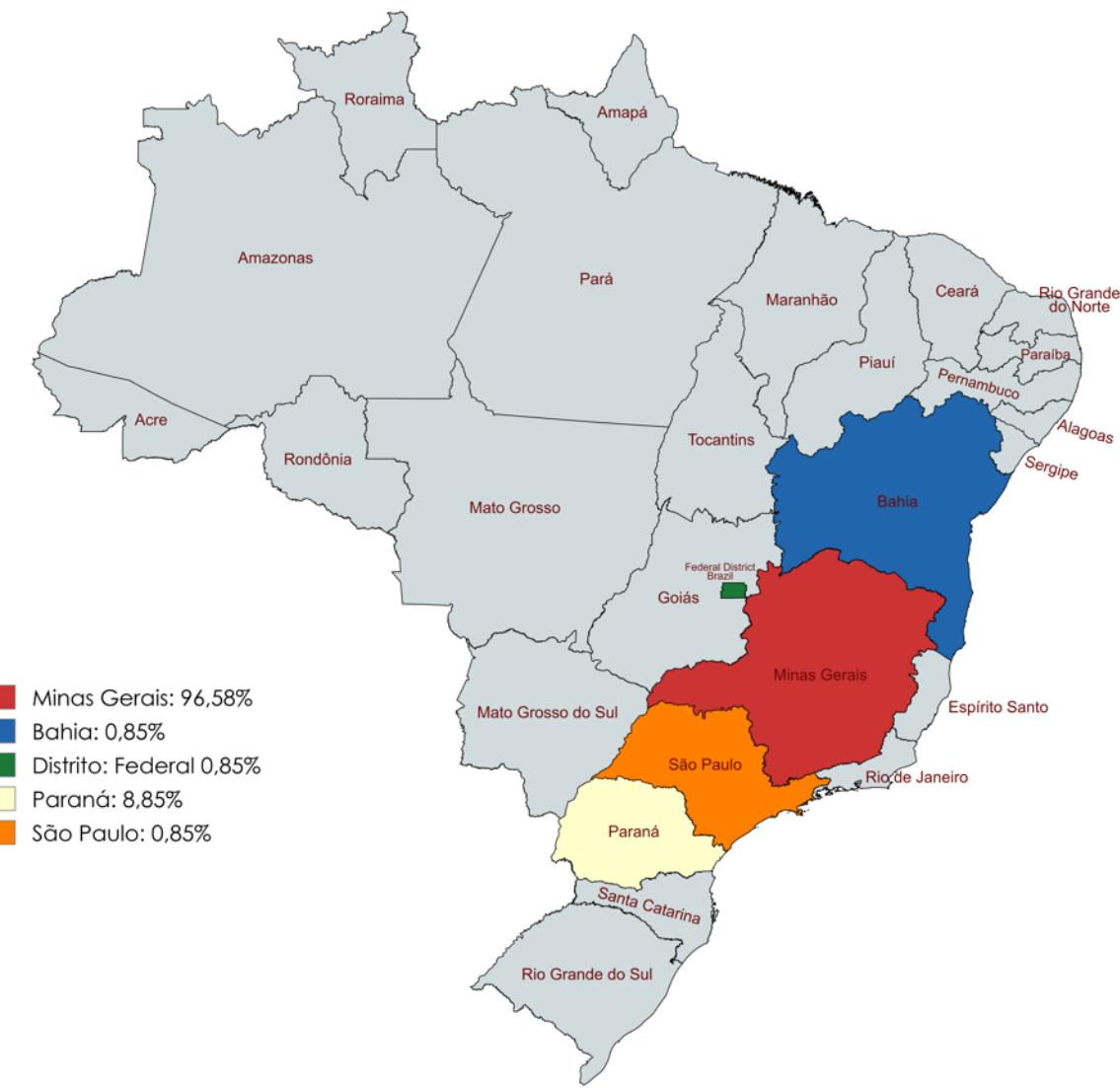


Figure 1. Percentage of professional destination of graduates from the postgraduate program in Primary Health Care.

Discussion

Brazilian postgraduate programs have experienced an exceptional growth in the number of *Stricto sensu* courses of approximately 67,5% over the last 30 years¹⁰. Considering the geographical distribution of courses, this growth was asymmetric, highlighting the South and Southeast regions with 67.8% of master's and doctoral degrees. In the areas of knowledge, it is noteworthy that more than 75% of the enrollments are in the areas of Humanities, Applied Social Sciences and Health Sciences¹⁰⁻¹¹.

PPGCPS, linked to the Center for Biological and Health Sciences (CCBS), of UNIMONTES, was graded 4 in the 2017 quadrennial evaluation and 5 in the 2021 quadrennial evaluation, the highest score for a professional master's program (<https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/avaliacao/consultaFichaAvaliacao.jsf;jsessionid=QVotSfZjZ3iHtZHulYyJzFuQ.sucupira-215>)¹². The master's degree is interdisciplinary and available to professionals from various fields, such as Biomedicine, Medicine, Dentistry, Nursing, Pharmacy, Psychology, Nutrition, and other interdisciplinary areas, such as pedagogy and social service. The faculty is composed of 18 professionals (available at <https://www.posgraduacao.unimontes.br/ppgcps/>)¹³.

The areas of concentration of Postgraduate program are Collective Health and Clinical Aspects of Health Care, with lines of research in Health Education and Evaluation of Programs and Services, Epidemiology and Surveillance in Health, Clinical, diagnosis and therapy of diseases. The course proposal seeks to qualify professionals working in the region. Consequently, the professional master's degree in Primary Health Care is strategic for the northern region of the state of Minas Gerais, facilitating a more equitable distribution in the formation of human resources when juxtaposed to conditions observed in other regions of the state (available at <https://www.posgraduacao.unimontes.br/ppgcps/>)¹³.

The analysis of sex/gender demonstrated a predominance of women in the master's degree course of PPGCPS and previous studies reinforce this information^{4,6-7,14}, pointing out that the number of women in postgraduate programs reflects the fact that historically areas such as education and health have as a feature female work⁶.

About the higher number of medical and nursing professionals among the program graduates, studies found similar data, stating that postgraduate programs in the area of health sciences and well-being have a large number of professionals graduated in the area of nursing, medicine and dentistry, followed by those of mathematics and statistics^{4,6}. The fact that so

many graduates have previously completed a specialization suggests commitment to continuing education and professional improvement, in the face of new technologies, changes in society and continuous innovation processes^{6,14}.

The profile of PPGCPS graduates indicates a variety of academic trajectories, showing that a portion of them chose to continue their studies until doctoral. Overall, professional master's programs are positively evaluated by graduates, with many reporting that their expectations have been exceeded and that the knowledge acquired is essential for their professional practice¹⁵. This fact may infer motivation and satisfaction with the student's personal/professional progress in the postgraduate program¹⁶ and express a social meaning, based on economic issues, since the global labor market scenario is increasingly competitive and formal education is important to achieve better wages^{2,17}.

The analysis of the year of graduation of the dissertations shows a varied distribution, with peak in 2016 and maintenance of a relative level from 2019. In general, the analysis of the defenses of dissertations over the years reflects a growth of the program and a higher recent academic production, except for the year 2017.

The perception that some professors have guided more than the others indicates a strong teaching leadership within the program and the unequal distribution of students per advisor may reflect thematic specializations or the availability of research resources linked to specific advisors. The PPGCPS faculty has about 25% of professionals as productivity researchers from CNPq or FAPEMIG. The program is composed of 18 permanent professors.

The greater number of graduates who are inserted in education and assistance as occupational activity indicates that these two areas are essential for the application of knowledge and that there is a consonance with the positive impact of the master's degree on the professional life of the graduates¹⁸.

The number of graduates working in Minas Gerais shows the regional influence of the postgraduate program, possibly due to its location in the city of Montes Claros, which is a regional center for education and health care, or related to the network of collaborations established for the good execution of the program.

On the variable that evaluated whether PPG graduates remained involved with the research, when checking in the Lattes curriculum about the publication of articles after the year of completion of the master's degree, the finding that the minority of graduates continued to publish scientific articles is a fact that directly dialogues with the objective of this study. It is evident that the main focus of the professional master's degree may be more aligned with the practical application of knowledge in the labor market than with continuous academic production.

The limitations of the study may concern subjective or inaccurate information, since it used self-reported data by graduates in the Lattes curriculum; the non-updating of the Lattes curriculum may not reflect the current situation of graduates in relation to the occupation and state in which they work; the research of the Lattes curriculum did not allow measuring the satisfaction of graduates in relation to the postgraduate program.

Conclusion

This study reflects the importance of the postgraduate program in Primary Health Care in the training of professionals to work in different areas of health, highlighting its interdisciplinarity. In addition, the analysis of the profile of graduates indicates that most graduates remain engaged in teaching and health care activities, aligning with the proposal of the professional master's degree to prepare students for the practical application of acquired knowledge. This standard reinforces the PPGCPS's commitment to training professionals

who meet the demands of both the Brazilian National Health System and other institutions in the context of public health.

The regional impact of the program is notable, with the predominance of graduates working in Minas Gerais, benefiting from the strategic location of UNIMONTES and established collaboration networks. The study provides information that subsidizes self-evaluation and the formulation of continuous improvement strategies, ensuring the quality of the student's training and the positive impact of the program on society.

References

1. Freitas MFQ, Souza J. Pensar a formação e a pesquisa na pós-graduação *Stricto Sensu*. *Educar Em Rev*. 2018;34(71):9-18.
2. Silva SMC da, Antunes MAM, Pegoraro RF, Miranda GJ, Silva LB e. Motivos para o ingresso na pós-graduação *Stricto sensu* - uma pesquisa com estudantes de uma ies pública. *Psicol Esc Educ* [Internet]. 2023;27: e250905.
3. Albuquerque DIP, Del-Masso MCS, Lopes-Fujihara AC. O que os mestrados profissionais têm a nos ensinar: análise de uma proposta. *Motricidades*. 2021;5(1):146-61.
4. Engstrom EM, Hortale VA, Moreira COF. Trajetória profissional de egressos de Curso de Mestrado Profissional em Atenção Primária à Saúde no Município de Rio de Janeiro, Brasil: estudo avaliativo. *Ciênc saúde coletiva* [Internet]. 2020Apr;25(4):1269–80.
5. Andriola WB. Estudo de egressos de cursos de graduação: subsídios para a autoavaliação e o planejamento institucionais. *Educ rev* [Internet]. 2014Oct;(54):203–20.
6. Delgado IF, Andrade CLT, Avanci JQ, Deslandes SF. Trajetória profissional e impacto da formação em egressos da Especialização da Fiocruz. *Ciênc saúde coletiva* [Internet]. 2023Apr;28(4):1253–64.
7. Deslandes S, Pina JQA, Pinto LW, Delgado IF, Silva CMFP da. Perfil e percurso profissional de egressos dos cursos de mestrado e doutorado da Fundação Oswaldo Cruz (2013-2020). *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2024;40(2): e00209222.
8. Universidade Estadual De Montes Claros (Unimontes). *Apresentação*. Disponível em: <https://unimontes.br/apresentacao/>. Acesso em: 22 set. 2024.
9. Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). *Avaliação Quadrienal 2017/2021*. Disponível em:

<https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/avaliacao/consultaFichaAvaliacao.xhtml>. Acesso em: 22 set. 2024.

10. Cabral TLO, Silva FC, Pacheco ASV, Melo PA. A CAPES e suas sete décadas: trajetória da pós-graduação *Stricto sensu* no Brasil. *Rev Bras Pós-Graduação–RBPG*[Internet].. 2020;16(36): 1–22.
11. Barata RB. Programas de pós-graduação profissionais: por que precisamos deles? *Int J Bus Mark*. 2020;5(2):30-4.
12. Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Painel de Dados do Observatório da Pós-Graduação. 2024. Disponível em: <https://sucupira-v2.capes.gov.br/sucupira4/painel/ReportSection5195196f249c6711e1400>. Acesso em: 22 set. 2024.
13. Universidade Estadual De Montes Claros (Unimontes). Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Disponível em: <https://www.posgraduacao.unimontes.br/ppgcps/>. Acesso em: 22 set. 2024.
14. Hortale VA, Moreira COF, Bochner R, Leal M do C. Trajetória profissional de egressos de cursos de doutorado nas áreas da saúde e biociências. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2014Feb;48(1):1–9.
15. Ferreira SR, Morraye MA. Perfil dos mestres de um programa de pós-graduação em Promoção de Saúde: características e percepções sobre o curso. *RBPG* [Internet]. 1º de abril de 2014 [citado 8º de outubro de 2024];10(22). Disponível em: <https://rbpg.capes.gov.br/rbpg/article/view/464>.
16. Mcalpine L, Castello M, Pyhalto K. What influences PhD graduate trajectories during the degree: a research-based policy agenda. *High Educ*. 2020; 80:1011–43.
17. Ortigoza SAG, Poltroniéri LC, Machado LMCP. A atuação profissional dos egressos como importante dimensão no processo de avaliação de programas de pós-graduação. *Soc nat* [Internet]. 2012May;24(2):243–54.
18. Viniegra RFS, Silva LGP da, Aguiar AC de, Souza L. Egressos de um Mestrado Profissional em Saúde da Família: Expectativas, Motivações e Contribuições. *Rev bras educ med* [Internet]. 2019Oct;43(4):5–14.

6 CONCLUSÕES

Após a realização do estudo concluiu-se que:

1. O estudo mostrou que 31,01% dos participantes apresentavam histórico familiar positivo para fissuras orais, com uma maior proporção de casos entre parentes de terceiro grau. Tanto a Fissura Labiopalatina quanto Fissura Labial têm maior proporção de histórico familiar positivo comparado a Fissura Palatina. Há evidências de maior prevalência da Fissura Labiopalatina e Fissura Labial em homens e Fissura Palatina em mulheres. Minas Gerais apresentou maior prevalência de Fissura Palatinae Fissura Labial, enquanto o Paraná apresentou uma maior ocorrência de Fissura Labiopalatina. Essas variações regionais refletem a influência de fatores ambientais e genéticos de cada localidade. Estudos envolvendo outros países, com grandes populações, são necessários para conhecer mais e melhor os eventos relacionados ao histórico familiar de fissuras orais, particularmente em populações altamente miscigenadas como o Brasil.
2. O perfil dos egressos destaca uma formação interdisciplinar, com maioria dos profissionais (90,59%) atuando em saúde e educação, áreas fundamentais para a aplicação do conhecimento adquirido no programa. A maioria dos egressos permanece na prática profissional em detrimento da produção acadêmica contínua, uma característica coerente com a proposta de um mestrado profissional, que visa a aplicação prática do conhecimento. A continuidade dos estudos, com alguns egressos avançando para o doutorado, reflete um compromisso com a formação contínua, essencial para a atuação em áreas em constante evolução.

REFERÊNCIAS

- ADEYEMO, W. L.; BUTALI, A. Genetics and genomics etiology of nonsyndromic orofacial clefts. **Mol Genet Genomic Med.**, v. 5, n. 1, p. 3-7, jan 2017.
- ALADE, A.; AWOTOYE, W.; BUTALI, A. Genetic and epigenetic studies in non-syndromic oral clefts. **Oral Dis.**, v. 28, n. 5, p. 1339-1350, jul 2022.
- ALONSO, R. R. H.; BRIGETTY, G. P. S. Analysis of the prevalence and incidence of cleft lip and palate in Colombia. **The Cleft Palate Craniofacial Journal**, v. 57, n. 5, p. 552-559, 2020.
- ALTOÉ, S. R. *et al.* Influence of Parental Exposure to Risk Factors in the Occurrence of Oral Clefts. **J Dent Shiraz Univ Med Sci**, v. 21, n. 2, p. 119-126, jun 2020.
- AMERICAN CLEFT PALATE ASSOCIATION. Parameters for evaluation and treatment of patients with cleft lip/palate or other craniofacial anomalies. **Cleft Palate Craniofac J.** v. 30, n. suppl. 1, p. S1-S16, mar 1993.
- AMERICAN CLEFT PALATE ASSOCIATION. **Parameters For Evaluation and Treatment of Patients With Cleft Lip/Palate or Other Craniofacial Differences**. Official Publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association. 34 p., 2009.
- AMERICAN CLEFT PALATE ASSOCIATION. Parameters for evaluation and treatment of patients with cleft lip/palate or other craniofacial anomalies. **Cleft Palate Craniofac J.** v. 55, n. 1, p. 137-156, jan 2018.
- AQUINO, S. N. *et al.* Study of patients with cleft lip and palate with consanguineous parents. **Braz J Otorhinolaryngol**, v. 77, n. 1, p. 19-23, jan-feb, 2011.
- AQUINO, S. N. *et al.* MTHFR rs2274976 polymorphism is a risk marker for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in the Brazilian population. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.**, v. 100, n. 1, p. 30-35, jan, 2014.
- AWOTOYE, W. *et al.* Whole-genome sequencing reveals de-novo mutations associated with nonsyndromic cleft lip/palate. **Sci Rep.**, v. 12, n. 1, p. 11743, jul 2022.
- AZEVEDO, C. M. S. *et al.* Exploring GRHL3 polymorphisms and SNP-SNP interactions in the risk of non-syndromic oral clefts in the Brazilian population. **Oral Dis.**, v. 26, n. 1, p. 145-151, jan 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria SAS/MS nº 62, de 19 de abril de 1994**. Estabelece as normas para o cadastramento de Hospitais que realizem procedimentos integrados para

reabilitação estético-funcional dos portadores de má-formação labiopalatal para o Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 19 abr. 1994.

BURG, M. L. *et al.* Epidemiology, Etiology, and Treatment of Isolated Cleft Palate. **Front Physiol.**, v. 7, s. n., p. 67, mar 2016.

COSTA, R. R. da; TAKESHITA, W. M.; FARAH, G. J. Levantamento epidemiológico de fissuras labiopalatais no município de Maringá e região. **Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas**, v. 67, n. 1, p. 40-44, 2013.

COUTINHO, A. L. F. *et al.* Perfil epidemiológico dos portadores de fissuras orofaciais atendidos em um Centro de Referência do Nordeste do Brasil. **Rev Bras Saúde Matern Infant.**, Recife, v. 9, n. 2, p. 149-156, abr-jun, 2009.

CUOZZO, F. D. M. *et al.* Cleft lip and palate in a Brazilian subpopulation. **J Int Oral Health.**, v. 5, n. 4, p. 15-20, aug 2016.

DIXON, M. J. *et al.* Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. **Nature**, v. 12, s. n., p. 167-178, 2011.

ELANDER, A. *et al.* Isolated cleft palate requires different surgical protocols depending on cleft type. **J Plast Surg Hand Surg.**, v. 51, n. 4, p. 228-234, aug 2017.

FERRARI-PILONI, C. *et al.* Prevalence of cleft lip and palate and associated factors in Brazil's Midwest: a single-center study. **Braz Oral Res.**, São Paulo, v. 35, s. n., p. e039, 2021.

FRANÇA, C. M. C.; LOCKS, A. Incidência das fissuras lábio-palatinas de crianças nascidas na cidade de Joinville (SC) no período de 1994 a 2000. **J Bras Ortodont Ortoped Fac.**, Curitiba, v. 8, n. 47, p. 429-436, 2003.

GARDENAL, M. *et al.* Prevalent Diagnosis of Orofacial Fissures in a Reference Service with Resident Cases in the State of Mato Grosso do Sul. **Intl. Arch. Otorhinolaryngol.**, São Paulo, v. 15, n. 2, p. 133-141, apr-jun, 2011.

GARLAND, M. A.; REYNOLDS, K.; ZHOU, C. J. Environmental mechanisms of orofacial clefts. **Birth Defects Res.**, v. 112, n. 19, p. 1660-1698, nov 2020.

GIL-DA-SILVA-LOPES, V. L.; MONLLÉO, I. L. Risk factors and the prevention of oral clefts. **Brazilian Oral Research**, v. 28, p. 1-5, 2014.

GONZÁLEZ-OSÓRIO, C. A. *et al.* Estudio ecológico en México (2003-2009) sobre labio y/o paladar hendido y factores sociodemográficos, socioeconómicos y de contaminación asociados. **An. Pediatr.**, Barcelona, v. 74, n. 6, p. 377-387, 2011.

HAMMOND, N. L.; DIXON, M. J. Revisiting the embryogenesis of lip and palate development. **Oral Dis.**, v. 28, n. 5, p. 1306-1326, jul, 2022.

HERKRATH, A. P.; HERKRATH, F. J.; REBELO, M. A.; VETTORE, M. V. Parental age as a risk factor for non-syndromic oral clefts: a meta-analysis. **Journal of Dentistry**, v. 40, n. 1, p. 3-14, jan. 2012.

HERMANN, N. V. *et al.* Parental age in relation to the severity of cleft lip and/or palate. **Orthod Craniofac Res.**, v. 21, n. 4, p. 236-241, nov, 2018.

HLONGWA, P.; LEVIN, J.; RISPEL, L. C. Epidemiology and clinical profile of individuals with cleft lip and palate utilising specialised academic treatment centres in South Africa. **PLoS One**, v. 14, n. 5, p. e0215931, may 2019.

HODGKINSON, P. T. *et al.* Management of children with cleft lip and palate: A review describing the application of multidisciplinary team working in this condition based upon the experiences of a regional cleft lip and palate centre in the united kingdom. **Fetal Matern Med Rev.**, v. 16, n. 1, p. 1-27, feb, 2005.

INDENCLEEF, K. *et al.* The Intersection of the Genetic Architectures of Orofacial Clefts and Normal Facial Variation. **FrontGenet.**, v. 12, s. n., p. 626403, feb, 2021.

IPDTC WORKING GROUP. Prevalence at birth of cleft lip with or without cleft palate: data from the International Perinatal Database of Typical Oral Clefts (IPDTC). **Cleft Palate Craniofac J**, v. 48, n. 1, p. 66-81, jan, 2011.

JARURATANASIRIKUL, S. *et al.* Population-Based Study of Prevalence of Cleft Lip/Palate in Southern Thailand. **Cleft Palate Craniofac J.** v. 53, n. 3, p. 351-356, 2016.

JACKSON, A. *et al.* In utero exposure to valproate increases the risk of isolated cleft palate. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.**, v. 101, n. 3, p. 207-211, may, 2016.

JIA, Z. *et al.* Association among polymorphisms at MYH9, environmental factors, and nonsyndromic orofacial clefts in western China. **DNA Cell Biol.**, v. 29, n. 1, p. 25-32, jan, 2010.

JOUBERT, B. R. *et al.* DNA Methylation in Newborns and Maternal Smoking in Pregnancy: Genome-wide Consortium Meta-analysis. **Am J Hum Genet.**, v. 98, n. 4, p. 680-698, apr, 2016.

KÄLLÉN, B. Maternal drug use and infant cleft lip/palate with special reference to corticoids. **Cleft Palate Craniofac J.**, v. 40, n. 6, p. 624-628, 2003.

KAPOS, F. P. *et al.* Risk of non-syndromic orofacial clefts by maternal rural-urban residence and race/ethnicity: uma estudo de caso-controle baseado na população no estado de Washington, 1989-2014. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 35, n. 3, p. 292-301, 2021.

KOGA, H. *et al.* Epidemiologic Research on Malformations Associated with Cleft Lip and Cleft Palate in Japan. **PLoS One**, v. 11, n. 2, p. e0149773, feb, 2016.

LEBBY, K. D.; TAN, F.; BROWN, C. P. Maternal Factors and Disparities Associated with Oral Clefts. **Ethn Dis.**, v. 20, n. 1 suppl., p. 146-149, 2010.

LEITE, I. C. G.; PAUMGARTTEN, F. J. R.; KOIFMAN, S. Fendas orofaciais no recém-nascido e o uso de medicamentos e condições de saúde materna: estudo caso-controle na cidade do Rio de Janeiro. **Rev Bras Saude Matern Infant.**, Recife, v. 5, n. 1, p. 35-43, 2005.

LISBÔA, P. K.; ROCHA, V. P.; PINI, R. Assistência de enfermagem ao paciente com fissura lábio-palatal. 2011. [Acesso em 02 de fev. de 2021] Disponível em: https://www.inesul.edu.br/revista_saude/arquivos/arq-idvol_9_1338903951.pdf

LORENTE, C. *et al.* Tobacco and alcohol use during pregnancy and risk of oral clefts. Occupational Exposure and Congenital Malformation Working Group. **Am J Public Health.**, v. 90, n. 3, p. 415-419, 2000.

LUDWIG, K. U. *et al.* Genome-wide meta-analyses of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate identify six new risk loci. **Nat Genet.**, v. 44, n. 9, p. 968-971, sep 2012.

LUIZA, A. *et al.* A Descriptive Epidemiology Study of Oral Cleft in Sergipe, Brazil. **Int Arch Otorhinolaryngol.**, São Paulo, v. 17, n. 4, p. 390-394, 2013.

MACHADO, R. A. *et al.* Interactions between RAD51 rs1801321 and maternal cigarette smoking as risk factor for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. **Am J Med Genet A.**, v. 170, n. 2, p. 536-539, feb 2016.

MACHADO, R. A. *et al.* Potential genetic markers for nonsyndromic oral clefts in the Brazilian population: A systematic review and meta-analysis. **Birth Defects Res.**, v. 110, n. 10, p. 827-839, 2018.

MAGDALENIĆ-MEŠTROVIĆ, M.; BAGATIN, M. An epidemiological study of orofacial clefts in Croatia 1988–1998. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, v. 33, n. 2, p. 85-90, 2005.

MARTELLI, D. R. *et al.* Analysis of familial incidence of non-syndromic cleft lip and palate in a Brazilian population. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, v. 15, n. 6, p. e898-901, 2010.

MARTELLI-JÚNIOR, H. *et al.* Prevalence of nonsyndromic oral clefts in a reference hospital in the state of Minas Gerais, Brazil, between 2000-2005. **Braz Oral Res**, São Paulo, v. 21, n. 4, p. 314-317, 2007.

MARTELLI-JÚNIOR, H. *et al.* Nonsyndromic oral cleft and covid-19 crisis: some considerations on the delay in clinical management of patients. **Pesq Bras Odontopediatria Clin Integr**, v. 20, s. n, p. e0159, 2020.

MARAZITA, M. L. The evolution of human genetic studies of cleft lip and cleft palate. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, Texas, v. 13, p. 263-283, 2012.

MONTEIRO, V. H. S. S. *et al.* Avaliação do conhecimento dos cirurgiões-dentistas e do perfil da assistência bucal prestada na atenção primária à saúde das fissuras orofaciais. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 19, n. 1, p. 37-43, 2020.

MOSSEY, P. A. *et al.* Cleft lip and palate. **Lancet**, v. 374, s. n., p. 1773-1785, 2009.

MOSSEY, P. A. *et al.* Genetic interactions in nonsyndromic orofacial clefts in Europe – EUROCRAAN Study. **Cleft Palate Craniofac J**, v. 54, n. 6, p. 623-630, nov 2017.

MUKHOPADHYAY, P.; GREENE, R. M.; PISANO, M. M. Cigarette smoke induces proteasomalmediated degradation of DNA methyltransferases and methyl CpG/CpG domain-binding proteins in embryonic orofacial cells. **Reprod Toxicol**, New York, v. 58, s. n., p. 140-148, dec 2015.

MURRAY, J. C. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. **Clin Genet**, v. 61, n. 4, p. 248-256, 2002.

NAKATOMI, M. *et al.* Msx1 deficiency interacts with hypoxia and induces a morphogenetic regulation during mouse lip development. **Development**, v. 147, n. 21, p. dev189175, jun 2020.

NAZARÉ, K. A.; DE OLIVEIRA, L. C. D.; SILVA, F. Principais complicações funcionais e emocionais vivenciadas pelos portadores de fissuras orais não sindrômicas. **Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research**, v. 35, n. 1, 2021.

NAZER, H. *et al.* ECLAMC: estudo de 30 anos de vigilância epidemiológica de defeitos de tubo neural no Chile e na Latinoamérica. **Revista Médica de Chile**, v. 129, n. 5, p. 531-539, 2001.

MBUYI-MUSANZAYI, S. *et al.* Non-syndromic cleft lip and/or cleft palate: Epidemiology and risk factors in Lubumbashi (DR Congo), a case-control study. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, v. 46, n. 7, p. 1051-1058, 2018.

PADULA, A. M. *et al.* Gene-environment interactions between air pollution and biotransformation enzymes and risk of birth defects. **Birth Defects Res.**, v. 113, n. 9, p. 676-686, may 2021.

PALOMINO, H.; GUZMÁN, E.; BLANCO, R. Recurrencia familiar de labio leporino con o sin fisura velopalatina de origen no sindrómico en poblaciones de Chile. **Revista médica de Chile**, v. 128, n. 3, p. 286-293, 2000.

PARANAÍBA, L. M. R. *et al.* Técnicas cirúrgicas correntes para fissuras lábio-palatinas, em Minas Gerais, Brasil. **Braz J Otorhinolaryngol.**, São Paulo, v. 75, n. 6, p. 839-843, nov-dez, 2009.

QUEIRÓS, F. C. *et al.* Standards of care for patients with orofacial clefts in Brazil: starting a necessary debate. **J Cranio Max Dis**, v. 2, n. 2, p. 122-129, 2013.

RAHIMOV, F.; JUGESSUR, A.; MURRAY, J. C. Genetics of nonsyndromic orofacial clefts. **Cleft Palate Craniofac J.**, v. 49, n. 1, p. 73-91, jan, 2012.

RAUT, J. R. *et al.* Proportion of Orofacial Clefts Attributable to Recognized Risk Factors. **Cleft Palate Craniofac J.**, v. 56, n. 2, p. 151-158, feb 2019.

REYNOLDS, K. *et al.* Genetics and signaling mechanisms of orofacial clefts. **Birth defects research**, v. 112, n. 19, p. 1588-1634, 2020.

RODRIGUES, K. *et al.* Prevalence of orofacial clefts and social factors in Brazil. **Braz Oral Res.**, São Paulo, v. 23, n. 1, p. 38-42, 2009.

ROSENDAAL, A. M. *et al.* Decreasing prevalence of oral cleft live births in the Netherlands, 1997-2006. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.** v. 96, n. 3, p. 212-216, 2011.

SABBAGH, H. J. *et al.* Parental consanguinity and nonsyndromic orofacial clefts in children: a systematic review and meta-analyses. **Cleft Palate Craniofac J.**, v. 51, n. 5, p. 501-513, sep 2014.

SANTOS, C. F.; GARLET, G. P. The experience and excellence of the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies, University of São Paulo (HRAC/USP), in the rehabilitative treatment of cleft lip and palate. **J Appl Oral Sci.**, Bauru, v. 21, n. 6, p. 496, 2013.

SHAW, W. C. *et al.* The Eurocleft project 1996-2000: overview. **J Craniomaxillofac Surg.**, v. 29, n. 3, p. 131-140, jun 2001.

SILVA, H. P. V. *et al.* Risk factors and comorbidities in Brazilian patients with orofacial clefts. **Braz Oral Res.**, São Paulo, v. 32, s. n., p. e24, 2018.

SILVA, F. C. T. *et al.* Psychiatric symptomatology associated with depression, anxiety, distress, and insomnia in health professionals working in patients affected by COVID-19: A systematic review with meta-analysis. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 104, s. n., p. 110057, jan 2021.

SILVA, C. *et al.* Family history in non-syndromic orofacial clefts: Is there a pattern?. **Oral Dis.**, v. 28, n. 8, p. 2194-2203, nov 2022.

SILVEIRA, D. M. M. L. *et al.* Surgical rehabilitation of cleft lip and/or palate: evaluation of the Brazilian public health system. **BJORL**, São Paulo, v. S1808-8694, n. 22, p. 79-86, jun 2022.

SILVESTRE, C. M. R. *et al.* Fatores de Riscos na Fissura Labiopalatina Não Sindrômica. **UNICIÊNCIAS**, v. 24, n. 1, p. 86-93, 2020.

SLOAN, E. K. *et al.* The sympathetic nervous system induces a metastatic switch in primary breast cancer. **Cancer research**, v. 70, n. 18, p. 7042-7052, 2010.

SOIM, A. *et al.* Population-based case-control study of the association between weather-related extreme heat events and neural tube defects. **Birth Defects Research**, v. 109, n. 18, p. 1482-1493, 2017.

SOUZA, G. F. T.; RONCALLI, A. G. Orofacial clefts in Brazil and surgical rehabilitation under the Brazilian National Health System. **Braz Oral Res.**, São Paulo, v. 31, s. n., p. e23, 2017.

SOUZA, G. F. T.; RONCALLI, A. G. Fatores associados ao atraso no tratamento cirúrgico primário de fissuras labiopalatinas no Brasil: uma análise multinível. **Ciênc Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 26, n. supl. 2, p. 3505-3515, 2021.

SOUZA, J.; RASKIN, S. Clinical and epidemiological study of orofacial clefts. **Jornal de Pediatria**, v. 89, n. 2, p. 137-144, 2013.

SREEJITH, V. P. *et al.* Psychological Effect of Prenatal Diagnosis of Cleft Lip and Palate: A Systematic Review. **Contemp Clin Dent.**, v. 9, n. 2, p. 304-308, apr-jun, 2018.

SUAZO, J. Environmental factors in non-syndromic orofacial clefts: A review based on meta-analyses results. **Oral Dis.**, v. 28, n. 1, p. 3-8, jan 2022.

TAMBURINI, A. B. F. *et al.* Risk factors associated with nonsyndromic oral clefts in a Brazilian population: a case-control study. **Rev Odontol UNESP**, São Paulo, v. 41, n. 3, p. 203-208, 2012.

TAMBURINI, A. B. F. *et al.* Anomalias dentárias na dentição decídua de pacientes com fissuras orais não sindrômicas. **Rev Bras Saúde Mater. Infant.**, Recife, v. 20, n. 1, p. 265-271, jan-mar, 2020.

VIEIRA, A. R. Unraveling human cleft lip and palate research. **J Dent Res**, v. 87, p. 119-125, 2008.

WANG, M. *et al.* Prevalence of oral clefts among live births in Gansu Province, China. **Int J Environ Res Public Health**, v. 15, n. 2, p. 380, 2018.

WEHBY, G. L. Avancando e priorizando a pesquisa sobre fissuras orais no Brasil. **Jornal de Pediatria**, v. 89, p. 112-115, 2013.

WORLEY, M. L.; PATEL, K. G.; KILPATRICK, L. A. Cleft lip and palate. **Clin Perinatol.**, v. 45, n. 4, p. 661-678, dec 2018.

YU, G. *et al.* Meta-analyses of maternal exposure to atmospheric particulate matter and risk of congenital anomalies in offspring. **Environ Sci Pollut Res Int.**, v. 28, n. 40, p. 55869-55887, oct 2021.

YUAN, Q.; BLANTON, S. H.; HECHT, J. T. Genetic causes of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. **Adv Otorhinolaryngol.**, v. 70, s. n., p. 107-113, feb 2011.

ZANDI, M.; HEIDARI, A. An Epidemiologic Study of Orofacial Clefts in Hamedan City, Iran: A 15-Year Study. **Cleft Palate Craniofac J.**, v. 48, n. 4, p. 483-489, jul 2011.

ZEYTINOGLU, S.; DAVEY, M. P. It's a privilege to smile: impact of cleft lip palate on families. **Fam Syst Health**, v. 30, n. 3, p. 265-277, sep 2012.

ZHANG, N. *et al.* Recent advances in the detection of respiratory virus infection in humans. **J Med Virol**, v. 92, n. 4, p. 408-417, april 2020.

ZHAO, Z.; REECE, E. A. Nicotine-induced embryonic malformations mediated by apoptosis from increasing intracellular calcium and oxidative stress. **Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.**, v. 74, n. 5, p. 383-391, oct 2005.

ZHAO, J. *et al.* Maternal exposure to ambient air pollutant and risk of oral clefts in Wuhan, China. **Environ Pollut.**, v. 238, s. n., p. 624-630, jul 2018.

APÊNDICE A–Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS
 Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
 Mestrado Profissional em Cuidados Primários em Saúde



**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO
 EM PESQUISA**

Título da pesquisa: Hereditariedade de fissuras orais não sindrômicas em diferentes centros brasileiros

Instituição promotora: Universidade Estadual de Montes Claros -UNIMONTES

Instituição onde será realizada a pesquisa: Universidade Edson Antônio Velano – UNIFENAS (Alfenas/MG), Hospital Santo Antônio / Associação de Obras Sociais Irmã Dulce (Salvador/BA), Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (Bauru/SP), Associação de portadores de fissura labiopalatal – APOFILAB (Cascavel/PR), Centro de Atendimento Integral ao Fissurado Labiopalatal (Curitiba/PR) e Centro de Atenção dos Defeitos da Face do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (PE).

Pesquisadores responsáveis: Daniella Reis Barbosa Martelli - (Doutora, Unimontes, e-mail: daniellareismartelli@yahoo.com.br); Hercilio Martelli Júnior – (Coordenador) (Doutor, Unimontes, e-mail: hmjunior2000@yahoo.com); Verônica Oliveira Dias (Doutora, Unimontes, e-mail: veronicaunimontes@yahoo.com.br); Leonardo Pereira de Barros (Mestrando em Cuidado Primário em Saúde, Unimontes, e-mail: enfermeiroleonardo@yahoo.com.br).

Endereço e telefone dos pesquisadores: Hospital Universitário Clemente Faria – HUCF- Programa de Pós Graduação em Cuidado Primário em Saúde – PPGCPS. Av. Cula Mangabeira, 562 - Santo Expedito, Montes Claros - MG, 39401-001. TELEFONE: (38) 3212-3066 / 3224-8379.

Endereço e telefone do Comitê de Ética em Pesquisa da Unimontes: Pró-Reitoria de Pesquisa - Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos - CEP da Unimontes, Av. Dr. Rui Braga, s/n - Prédio 05- 2º andar. Campus Universitário Prof. Darcy Ribeiro. Vila Mauricéia, Montes Claros, MG. CEP: 39401-089 - Montes Claros, MG, Brasil.

Atenção: Antes de aceitar participar desta pesquisa, é importante que você leia e compreenda a seguinte explicação sobre os procedimentos propostos. Este termo descreve o objetivo, metodologia/ procedimentos, benefícios, riscos, desconfortos e precauções do estudo. Também descreve os procedimentos alternativos que estão disponíveis e o seu direito de interromper o estudo a qualquer momento. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita sobre os resultados do estudo.

- 1. Objetivo:** Investigar a hereditariedade de fissuras orais em primeiro e segundo grau.
- 2. Metodologia/procedimentos:** Será realizado um estudo transversal, envolvendo portadores de FLP não sindrômicos em tratamento e/ou acompanhamento em diferentes serviços especializados no Brasil. Será utilizado um questionário semi-estruturado para coletar dados, que será aplicado à mãe ou responsável pelo paciente fissurado. As entrevistas serão conduzidas após as consultas e atendimentos odontológicos para não interferir no tratamento proposto. Os dados serão coletados, arquivados em um banco de dados e analisados utilizando o programa estatístico SPSS® versão 26.0. Análises univariadas, bivariadas e multivariadas serão realizadas para buscar associações entre variáveis e identificar as dimensões de maior impacto.
- 3. Justificativa:** A investigação da hereditariedade de fissuras orais em primeiro e segundo grau pode revelar padrões de hereditariedade, como traços autossônicos dominantes ou recessivos. Ao explorar a hereditariedade de fissuras orais em primeiro e segundo grau, este estudo pode identificar grupos de risco em famílias afetadas pela FLP/NS. Isso possibilitará que profissionais de saúde realizem triagens mais direcionadas em parentes de pacientes diagnosticados, facilitando a detecção precoce e o tratamento adequado.
- 4. Benefícios:** Os benefícios e vantagens em participar são diretos: Acesso a cuidados de saúde especializados, incluindo diagnósticos precisos, tratamento e monitoramento adequado; e indiretos: retorno social através da publicação dos resultados da pesquisa em periódicos científicos.
- 5. Desconfortos e riscos:** Pode-se apontar como possíveis riscos decorrentes desta pesquisa, a interferência na rotina dos participantes, bem como a realização das entrevistas que podem, em algum momento, talvez constrangê-los e/ou causar cansaço. No intuito de evitar ou minimizar os possíveis riscos, serão fornecidas informações claras sobre a liberdade dos participantes para participarem, continuarem ou não na pesquisa. As questões serão elaboradas da forma mais sucinta e objetiva possível.
- 6. Danos:** Serão evitados danos, já que para que uma pesquisa seja considerada ética, deve atender aos princípios da autonomia, respeito à dignidade humana, beneficência (máximo de benefícios e mínimo de riscos e danos), não maleficência (danos preveníveis serão evitados), justiça e equidade (relevância social da pesquisa e garantias iguais aos participantes da



mesma). A pesquisa tem por finalidade maximizar possíveis benefícios, minimizando prejuízos, desconfortos e riscos. Os participantes desta pesquisa não terão nenhuma despesa com a sua participação. O participante da pesquisa que vier a sofrer qualquer tipo de dano resultante da sua participação na pesquisa, previsto ou não no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, tem direito a assistência e a buscar indenização.

7. Metodologia/procedimentos alternativos disponíveis: Um procedimento alternativo disponível é a aplicação das questões no formato de um questionário.

8. Confidencialidade das informações: Em hipótese alguma o material coletado será divulgado sem sua autorização. Haverá publicações e apresentações relacionadas à pesquisa, e nenhuma informação que você não autorize será revelada sem sua autorização.

9. Compensação/indenização: Não será cobrado valor monetário para a realização desta pesquisa, pois não haverá nenhum tipo de gasto para os participantes, não havendo, assim, previsão de resarcimentos ou indenizações financeiras. No entanto, em qualquer momento, se o participante sofrer algum dano comprovadamente decorrente desta investigação, este terá direito à indenização e as despesas serão cobertas sob a responsabilidade da coordenação da pesquisa e não da instituição a qual ela esteja vinculada. É importante esclarecer que a participação é voluntária e o participante não terá nenhum tipo de penalização ou prejuízo caso queira, a qualquer tempo, recusar participar, retirar seu consentimento ou descontinuar a participação se assim preferir.

10. Outras informações pertinentes: Em caso de dúvida, você pode entrar em contato com os pesquisadores responsáveis através dos telefones e endereços eletrônicos fornecidos neste termo.

11. Consentimento: Li e entendi as informações precedentes. Tive oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, em 02 (duas) vias de igual teor e forma, indicando meu consentimento para participar nesta pesquisa, até que eu decida o contrário. Receberei uma via assinada deste consentimento.

Nome completo do (a) participante

____/____/____
Data

Assinatura

Hercílio Martelli Júnior

____/____/____
Data

Assinatura



APÊNDICE B– Termo de concordância da Intituição para participação em pesquisa (TCI)



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS
 Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
 Mestrado Profissional em Cuidados Primários em Saúde



**TERMO DE CONCORDÂNCIA DA INSTITUIÇÃO PARA PARTICIPAÇÃO EM
 PESQUISA**

Título da pesquisa: Hereditariedade de fissuras orais não sindrômicas em diferentes centros brasileiros

Instituição promotora: Universidade Estadual de Montes Claros -UNIMONTES

Pesquisadores responsáveis: Hercílio Martelli Júnior – (Coordenador) (Doutor, Unimontes, e-mail: hmjunior2000@yahoo.com).

Endereço e telefone dos pesquisadores: Hospital Universitário Clemente Faria – HUCF- Programa de Pós Graduação em Cuidado Primário em Saúde – PPGCPS. Av. Cula Mangabeira, 562 - Santo Expedito, Montes Claros - MG, 39401-001. TELEFONE: (38) 3212-3066 / 3224-8379.

Instituição onde será realizada a pesquisa: Universidade Edson Antônio Velano – UNIFENAS, Alfenas/MG.

Atenção: Antes de aceitar participar desta pesquisa, é importante que você leia e compreenda a seguinte explicação sobre os procedimentos propostos. Este termo descreve o objetivo, metodologia/ procedimentos, benefícios, riscos, desconfortos e precauções do estudo. Também descreve os procedimentos alternativos que estão disponíveis e o seu direito de interromper o estudo a qualquer momento. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita sobre os resultados do estudo.

1. Objetivo: Investigar a hereditariedade de fissuras orais em primeiro e segundo grau.

2. Metodologia/procedimentos: Será realizado um estudo transversal, envolvendo portadores de FL/P não sindrômicos em tratamento e/ou acompanhamento em diferentes serviços especializados no Brasil. Será utilizado um questionário semi-estruturado para coletar dados, que será aplicado à mãe ou responsável pelo paciente fissurado. As entrevistas serão conduzidas após as consultas e atendimentos odontológicos para não interferir no tratamento proposto. Os dados serão coletados, arquivados em um banco de dados e analisados utilizando o programa estatístico SPSS® versão 26.0. Análises univariadas, bivariadas e multivariadas serão realizadas para buscar associações entre variáveis e identificar as dimensões de maior impacto.

3. Justificativa: A investigação da hereditariedade de fissuras orais em primeiro e segundo grau pode revelar padrões de hereditariedade, como traços autossônicos dominantes ou recessivos. Ao explorar a hereditariedade de fissuras orais em primeiro e segundo grau, este estudo pode identificar grupos de risco em famílias afetadas pela FLP/NS. Isso possibilitará que profissionais de saúde realizem triagens mais direcionadas em parentes de pacientes diagnosticados, facilitando a detecção precoce e o tratamento adequado.

4. Benefícios: Os benefícios e vantagens em participar são diretos: Acesso a cuidados de saúde especializados, incluindo diagnósticos precisos, tratamento e monitoramento adequado; e indiretos: retorno social através da publicação dos resultados da pesquisa em periódicos científicos.

5. Desconfortos e riscos: Pode-se apontar como possíveis riscos decorrentes desta pesquisa, a interferência na rotina dos participantes, bem como a realização das entrevistas que podem, em algum momento, talvez constrangê-los e/ou causar cansaço. No intuito de evitar ou minimizar os possíveis riscos, serão fornecidas informações claras sobre a liberdade dos participantes para participarem, continuarem ou não na pesquisa. As questões serão elaboradas da forma mais sucinta e objetiva possível.

6. Danos: Serão evitados danos, já que para que uma pesquisa seja considerada ética, deve atender aos princípios da autonomia, respeito à dignidade humana, beneficência (máximo de benefícios e mínimo de riscos e danos), não maleficência (danos preveníveis serão evitados), justiça e equidade (relevância social da pesquisa e garantias iguais aos participantes da mesma). A pesquisa tem por finalidade maximizar possíveis benefícios, minimizando prejuízos, desconfortos e riscos.

7. Metodologia/procedimentos alternativos disponíveis: Um procedimento alternativo disponível é a aplicação das questões no formato de um questionário.

8. Confidencialidade das informações: Em hipótese alguma o material coletado será divulgado sem sua autorização. Haverá publicações e apresentações relacionadas à pesquisa, e nenhuma informação que você não autorize será revelada sem autorização. Para se manter a confidencialidade da pesquisa serão utilizados nomes fictícios.

9. Compensação/indenização: Declaro conhecer o fato de que esta pesquisa irá garantir a indenização dos participantes da mesma (cobertura material), em reparação a dano imediato ou tardio, que comprometa o indivíduo ou a coletividade, sendo o dano de dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano. Declaro ainda, que jamais será exigida dos participantes da pesquisa, sob qualquer argumento, renúncia ao direito à indenização por dano.



10. Outras informações pertinentes: Em caso de dúvida, você pode entrar em contato com os pesquisadores responsáveis através dos telefones e endereços eletrônicos fornecidos neste termo.

11. Consentimento: Li e entendi as informações precedentes. Tive oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, em 02 (duas) vias de igual teor e forma, indicando meu consentimento para participar nesta pesquisa, até que eu decida o contrário. Receberei uma via assinada deste consentimento.

Julian Miranda Orsi Júnior - Coordenador

Nome completo do (a) colaborador - cargo na instituição

Prof. Julian Miranda Orsi Júnior
CRO MG 14251
Coord. do CENTRO PRÓ-SORRISU

Carimbo da Instituição

25/09/2023

Data

Assinatura

Hercílio Martelli Júnior

Data

Assinatura do coordenador da pesquisa

[Assinatura]

[Assinatura]



**TERMO DE CONCORDÂNCIA DA INSTITUIÇÃO PARA PARTICIPAÇÃO EM
 PESQUISA**

Título da pesquisa: Hereditariedade de fissuras orais não sindrômicas em diferentes centros brasileiros

Instituição promotora: Universidade Estadual de Montes Claros -UNIMONTES

Pesquisadores responsáveis: Hercilio Martelli Júnior – (Coordenador) (Doutor, Unimontes, e-mail: hmjunior2000@yahoo.com).

Endereço e telefone dos pesquisadores: Hospital Universitário Clemente Faria – HUCF- Programa de Pós Graduação em Cuidado Primário em Saúde – PPGCPS. Av. Cula Mangabeira, 562 - Santo Expedito, Montes Claros - MG, 39401-001. TELEFONE: (38) 3212-3066 / 3224-8379.

Instituição onde será realizada a pesquisa: Hospital Santo Antônio / Associação de Obras Sociais Irmã Dulce (2802104), Salvador/BA.

Atenção: Antes de aceitar participar desta pesquisa, é importante que você leia e compreenda a seguinte explicação sobre os procedimentos propostos. Este termo descreve o objetivo, metodologia/ procedimentos, benefícios, riscos, desconfortos e precauções do estudo. Também descreve os procedimentos alternativos que estão disponíveis e o seu direito de interromper o estudo a qualquer momento. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita sobre os resultados do estudo.

1. Objetivo: Investigar a hereditariedade de fissuras orais em primeiro e segundo grau.

2. Metodologia/procedimentos: Será realizado um estudo transversal, envolvendo portadores de FL/P não sindrômicos em tratamento e/ou acompanhamento em diferentes serviços especializados no Brasil. Será utilizado um questionário semi-estruturado para coletar dados, que será aplicado à mãe ou responsável pelo paciente fissurado. As entrevistas serão conduzidas após as consultas e atendimentos odontológicos para não interferir no tratamento proposto. Os dados serão coletados, arquivados em um banco de dados e analisados utilizando o programa estatístico SPSS® versão 26.0. Análises univariadas, bivariadas e multivariadas serão realizadas para buscar associações entre variáveis e identificar as dimensões de maior impacto.

3. Justificativa: A investigação da hereditariedade de fissuras orais em primeiro e segundo grau pode revelar padrões de hereditariedade, como traços autossônicos dominantes ou recessivos. Ao explorar a hereditariedade de fissuras orais em primeiro e segundo grau, este estudo pode identificar grupos de risco em famílias afetadas pela FLP/NS. Isso possibilitará que profissionais de saúde realizem triagens mais direcionadas em parentes de pacientes diagnosticados, facilitando a detecção precoce e o tratamento adequado.

4. Benefícios: Os benefícios e vantagens em participar são diretos: Acesso a cuidados de saúde especializados, incluindo diagnósticos precisos, tratamento e monitoramento adequado; e indiretos: retorno social através da publicação dos resultados da pesquisa em periódicos científicos.

5. Desconfortos e riscos: Pode-se apontar como possíveis riscos decorrentes desta pesquisa, a interferência na rotina dos participantes, bem como a realização das entrevistas que podem, em algum momento, talvez constrangê-los e/ou causar cansaço. No intuito de evitar ou minimizar os possíveis riscos, serão fornecidas informações claras sobre a liberdade dos participantes para participarem, continuarem ou não na pesquisa. As questões serão elaboradas da forma mais sucinta e objetiva possível.

6. Danos: Serão evitados danos, já que para que uma pesquisa seja considerada ética, deve atender aos princípios da autonomia, respeito à dignidade humana, beneficência (máximo de benefícios e mínimo de riscos e danos), não maleficência (danos preveníveis serão evitados), justiça e equidade (relevância social da pesquisa e garantias iguais aos participantes da mesma). A pesquisa tem por finalidade maximizar possíveis benefícios, minimizando prejuízos, desconfortos e riscos.

7. Metodologia/procedimentos alternativos disponíveis: Um procedimento alternativo disponível é a aplicação das questões no formato de um questionário.

8. Confidencialidade das informações: Em hipótese alguma o material coletado será divulgado sem sua autorização. Haverá publicações e apresentações relacionadas à pesquisa, e nenhuma informação que você não autorize será revelada sem autorização. Para se manter a confidencialidade da pesquisa serão utilizados nomes fictícios.

9. Compensação/indenização: Declaro conhecer o fato de que esta pesquisa irá garantir a indenização dos participantes da mesma (cobertura material), em reparação a dano imediato ou tardio, que comprometa o indivíduo ou a coletividade, sendo o dano de dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano. Declaro ainda, que jamais será exigida dos participantes da pesquisa, sob qualquer argumento, renúncia ao direito à indenização por dano.



10. Outras informações pertinentes: Em caso de dúvida, você pode entrar em contato com os pesquisadores responsáveis através dos telefones e endereços eletrônicos fornecidos neste termo.

11. Consentimento: Li e entendi as informações precedentes. Tive oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, em 02 (duas) vias de igual teor e forma, indicando meu consentimento para participar nesta pesquisa, até que eu decida o contrário. Receberei uma via assinada deste consentimento.

Nome completo do (a) colaborador – cargo na instituição

Carimbo da Instituição

Assinatura

/ /

Data

Hercílio Martelli Júnior

/ /

Data

Assinatura do coordenador da pesquisa

Documento assinado digitalmente

SILVIA REGINA DE ALMEIDA REIS

Data: 04/09/2023 11:11:36-0300

Verifique em <https://validar.ibi.gov.br>



**TERMO DE CONCORDÂNCIA DA INSTITUIÇÃO PARA PARTICIPAÇÃO EM
 PESQUISA**

Título da pesquisa: Hereditariedade de fissuras orais não sindrômicas em diferentes centros brasileiros

Instituição promotora: Universidade Estadual de Montes Claros -UNIMONTES

Pesquisadores responsáveis: Hercilio Martelli Júnior – (Coordenador) (Doutor, Unimontes, e-mail: hmjunior2000@yahoo.com).

Endereço e telefone dos pesquisadores: Hospital Universitário Clemente Faria – HUCF- Programa de Pós Graduação em Cuidado Primário em Saúde – PPGCPS. Av. Cula Mangabeira, 562 - Santo Expedito, Montes Claros - MG, 39401-001. TELEFONE: (38) 3212-3066 / 3224-8379.

Instituição onde será realizada a pesquisa: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais Bauru (CNES: 2790564), Bauru/SP.

Atenção: Antes de aceitar participar desta pesquisa, é importante que você leia e compreenda a seguinte explicação sobre os procedimentos propostos. Este termo descreve o objetivo, metodologia/ procedimentos, benefícios, riscos, desconfortos e precauções do estudo. Também descreve os procedimentos alternativos que estão disponíveis e o seu direito de interromper o estudo a qualquer momento. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita sobre os resultados do estudo.

1. Objetivo: Investigar a hereditariedade de fissuras orais em primeiro e segundo grau.

2. Metodologia/procedimentos: Será realizado um estudo transversal, envolvendo portadores de FL/P não sindrômicos em tratamento e/ou acompanhamento em diferentes serviços especializados no Brasil. Será utilizado um questionário semi-estruturado para coletar dados, que será aplicado à mãe ou responsável pelo paciente fissurado. As entrevistas serão conduzidas após as consultas e atendimentos odontológicos para não interferir no tratamento proposto. Os dados serão coletados, arquivados em um banco de dados e analisados utilizando o programa estatístico SPSS® versão 26.0. Análises univariadas, bivariadas e multivariadas serão realizadas para buscar associações entre variáveis e identificar as dimensões de maior impacto.

3. Justificativa: A investigação da hereditariedade de fissuras orais em primeiro e segundo grau pode revelar padrões de hereditariedade, como traços autossônicos dominantes ou recessivos. Ao explorar a hereditariedade de fissuras orais em primeiro e segundo grau, este estudo pode identificar grupos de risco em famílias afetadas pela FLP/NS. Isso possibilitará que profissionais de saúde realizem triagens mais direcionadas em parentes de pacientes diagnosticados, facilitando a detecção precoce e o tratamento adequado.

4. Benefícios: Os benefícios e vantagens em participar são diretos: Acesso a cuidados de saúde especializados, incluindo diagnósticos precisos, tratamento e monitoramento adequado; e indiretos: retorno social através da publicação dos resultados da pesquisa em periódicos científicos.

5. Desconfortos e riscos: Pode-se apontar como possíveis riscos decorrentes desta pesquisa, a interferência na rotina dos participantes, bem como a realização das entrevistas que podem, em algum momento, talvez constrangê-los e/ou causar cansaço. No intuito de evitar ou minimizar os possíveis riscos, serão fornecidas informações claras sobre a liberdade dos participantes para participarem, continuarem ou não na pesquisa. As questões serão elaboradas da forma mais sucinta e objetiva possível.

6. Danos: Serão evitados danos, já que para que uma pesquisa seja considerada ética, deve atender aos princípios da autonomia, respeito à dignidade humana, beneficência (máximo de benefícios e mínimo de riscos e danos), não maleficência (danos preveníveis serão evitados), justiça e equidade (relevância social da pesquisa e garantias iguais aos participantes da mesma). A pesquisa tem por finalidade maximizar possíveis benefícios, minimizando prejuízos, desconfortos e riscos.

7. Metodologia/procedimentos alternativos disponíveis: Um procedimento alternativo disponível é a aplicação das questões no formato de um questionário.

8. Confidencialidade das informações: Em hipótese alguma o material coletado será divulgado sem sua autorização. Haverá publicações e apresentações relacionadas à pesquisa, e nenhuma informação que você não autorize será revelada sem autorização. Para se manter a confidencialidade da pesquisa serão utilizados nomes fictícios.

9. Compensação/indenização: Declaro conhecer o fato de que esta pesquisa irá garantir a indenização dos participantes da mesma (cobertura material), em reparação a dano imediato ou tardio, que comprometa o indivíduo ou a coletividade, sendo o dano de dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano. Declaro ainda, que jamais será exigida dos participantes da pesquisa, sob qualquer argumento, renúncia ao direito à indenização por dano.



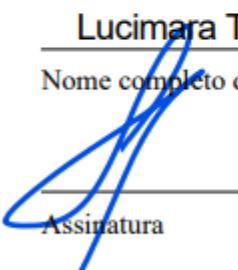
10. Outras informações pertinentes: Em caso de dúvida, você pode entrar em contato com os pesquisadores responsáveis através dos telefones e endereços eletrônicos fornecidos neste termo.

11. Consentimento: Li e entendi as informações precedentes. Tive oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, em 02 (duas) vias de igual teor e forma, indicando meu consentimento para participar nesta pesquisa, até que eu decida o contrário. Receberei uma via assinada deste consentimento.

Lucimara Teixeira das Neves

Nome completo do (a) colaborador – cargo na instituição

Carimbo da Instituição


Assinatura

04/09/23

Data

Hercílio Martelli Júnior

Data

Assinatura do coordenador da pesquisa

 / /

Data





**TERMO DE CONCORDÂNCIA DA INSTITUIÇÃO PARA PARTICIPAÇÃO EM
 PESQUISA**

Título da pesquisa: Hereditariedade de fissuras orais não sindrômicas em diferentes centros brasileiros

Instituição promotora: Universidade Estadual de Montes Claros -UNIMONTES

Pesquisadores responsáveis: Hercilio Martelli Júnior – (Coordenador) (Doutor, Unimontes, e-mail: hmjunior2000@yahoo.com).

Endereço e telefone dos pesquisadores: Hospital Universitário Clemente Faria – HUCF- Programa de Pós Graduação em Cuidado Primário em Saúde – PPGCPS. Av. Cula Mangabeira, 562 - Santo Expedito, Montes Claros - MG, 39401-001. TELEFONE: (38) 3212-3066 / 3224-8379.

Instituição onde será realizada a pesquisa: Associação de portadores de fissura labiopalatal de Cascavel/PR - (APOFILAB - CNPJ: 81.273.112/0001-18).

Atenção: Antes de aceitar participar desta pesquisa, é importante que você leia e compreenda a seguinte explicação sobre os procedimentos propostos. Este termo descreve o objetivo, metodologia/ procedimentos, benefícios, riscos, desconfortos e precauções do estudo. Também descreve os procedimentos alternativos que estão disponíveis e o seu direito de interromper o estudo a qualquer momento. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita sobre os resultados do estudo.

1. Objetivo: Investigar a hereditariedade de fissuras orais em primeiro e segundo grau.

2. Metodologia/procedimentos: Será realizado um estudo transversal, envolvendo portadores de FL/P não sindrômicos em tratamento e/ou acompanhamento em diferentes serviços especializados no Brasil. Será utilizado um questionário semi-estruturado para coletar dados, que será aplicado à mãe ou responsável pelo paciente fissurado. As entrevistas serão conduzidas após as consultas e atendimentos odontológicos para não interferir no tratamento proposto. Os dados serão coletados, arquivados em um banco de dados e analisados utilizando o programa estatístico SPSS® versão 26.0. Análises univariadas, bivariadas e multivariadas serão realizadas para buscar associações entre variáveis e identificar as dimensões de maior impacto.

3. Justificativa: A investigação da hereditariedade de fissuras orais em primeiro e segundo grau pode revelar padrões de hereditariedade, como traços autossônicos dominantes ou recessivos. Ao explorar a hereditariedade de fissuras orais em primeiro e segundo grau, este estudo pode identificar grupos de risco em famílias afetadas pela FLP/NS. Isso possibilitará que profissionais de saúde realizem triagens mais direcionadas em parentes de pacientes diagnosticados, facilitando a detecção precoce e o tratamento adequado.

4. Benefícios: Os benefícios e vantagens em participar são diretos: Acesso a cuidados de saúde especializados, incluindo diagnósticos precisos, tratamento e monitoramento adequado; e indiretos: retorno social através da publicação dos resultados da pesquisa em periódicos científicos.

5. Desconfortos e riscos: Pode-se apontar como possíveis riscos decorrentes desta pesquisa, a interferência na rotina dos participantes, bem como a realização das entrevistas que podem, em algum momento, talvez constrangê-los e/ou causar cansaço. No intuito de evitar ou minimizar os possíveis riscos, serão fornecidas informações claras sobre a liberdade dos participantes para participarem, continuarem ou não na pesquisa. As questões serão elaboradas da forma mais sucinta e objetiva possível.

6. Danos: Serão evitados danos, já que para que uma pesquisa seja considerada ética, deve atender aos princípios da autonomia, respeito à dignidade humana, beneficência (máximo de benefícios e mínimo de riscos e danos), não maleficência (danos preveníveis serão evitados), justiça e equidade (relevância social da pesquisa e garantias iguais aos participantes da mesma). A pesquisa tem por finalidade maximizar possíveis benefícios, minimizando prejuízos, desconfortos e riscos.

7. Metodologia/procedimentos alternativos disponíveis: Um procedimento alternativo disponível é a aplicação das questões no formato de um questionário.

8. Confidencialidade das informações: Em hipótese alguma o material coletado será divulgado sem sua autorização. Haverá publicações e apresentações relacionadas à pesquisa, e nenhuma informação que você não autorize será revelada sem autorização. Para se manter a confidencialidade da pesquisa serão utilizados nomes fictícios.

9. Compensação/indenização: Declaro conhecer o fato de que esta pesquisa irá garantir a indenização dos participantes da mesma (cobertura material), em reparação a dano imediato ou tardio, que comprometa o indivíduo ou a coletividade, sendo o dano de dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano. Declaro ainda, que jamais será exigida dos participantes da pesquisa, sob qualquer argumento, renúncia ao direito à indenização por dano.



10. Outras informações pertinentes: Em caso de dúvida, você pode entrar em contato com os pesquisadores responsáveis através dos telefones e endereços eletrônicos fornecidos neste termo.

11. Consentimento: Li e entendi as informações precedentes. Tive oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, em 02 (duas) vias de igual teor e forma, indicando meu consentimento para participar nesta pesquisa, até que eu decida o contrário. Receberei uma via assinada deste consentimento.

MARCELO BARROSO DA SILVA:03116711950

Assinado de forma digital por MARCELO BARROSO DA SILVA:03116711950
Dados: 2023.10.04 11:17:09 -03'00'

Assinado de forma digital por
APOFILAB ASSOCIAÇÃO DE PORTADORES DE FISSURA
LABI:81273112000118
Dados: 2023.10.04 11:18:08 -03'00'

Marcelo Barroso da Silva

Nome completo do (a) colaborador – cargo na instituição

Assinatura

Data

Hercilio Martelli Júnior

Assinatura do coordenador da pesquisa

Data





**TERMO DE CONCORDÂNCIA DA INSTITUIÇÃO PARA PARTICIPAÇÃO EM
 PESQUISA**

Titulo da pesquisa: Hereditariedade de fissuras orais não sindrômicas em diferentes centros brasileiros

Instituição promotora: Universidade Estadual de Montes Claros -UNIMONTES

Pesquisadores responsáveis: Hercílio Martelli Júnior – (Coordenador) (Doutor, Unimontes, e-mail: hmjunior2000@yahoo.com).

Endereço e telefone dos pesquisadores: Hospital Universitário Clemente Faria – HUCF- Programa de Pós Graduação em Cuidado Primário em Saúde – PPGCPS. Av. Cula Mangabeira, 562 - Santo Expedito, Montes Claros - MG, 39401-001. TELEFONE: (38) 3212-3066 / 3224-8379.

Instituição onde será realizada a pesquisa: Centro de Atendimento Integral ao Fissurado Labiopalatal, Curitiba/PR.

Atenção: Antes de aceitar participar desta pesquisa, é importante que você leia e compreenda a seguinte explicação sobre os procedimentos propostos. Este termo descreve o objetivo, metodologia/ procedimentos, benefícios, riscos, desconfortos e precauções do estudo. Também descreve os procedimentos alternativos que estão disponíveis e o seu direito de interromper o estudo a qualquer momento. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita sobre os resultados do estudo.

1. Objetivo: Investigar a hereditariedade de fissuras orais em primeiro e segundo grau.

2. Metodologia/procedimentos: Será realizado um estudo transversal, envolvendo portadores de FL/P não sindrômicos em tratamento e/ou acompanhamento em diferentes serviços especializados no Brasil. Será utilizado um questionário semi-estruturado para coletar dados, que será aplicado à mãe ou responsável pelo paciente fissurado. As entrevistas serão conduzidas após as consultas e atendimentos odontológicos para não interferir no tratamento proposto. Os dados serão coletados, arquivados em um banco de dados e analisados utilizando o programa estatístico SPSS® versão 26.0. Análises univariadas, bivariadas e multivariadas serão realizadas para buscar associações entre variáveis e identificar as dimensões de maior impacto.

Dra Caroline Mendes
 Coordenadora Geral
 Odontologia GdT
 CRO 15638

3. Justificativa: A investigação da hereditariedade de fissuras orais em primeiro e segundo grau pode revelar padrões de hereditariedade, como traços autossômicos dominantes ou recessivos. Ao explorar a hereditariedade de fissuras orais em primeiro e segundo grau, este estudo pode identificar grupos de risco em famílias afetadas pela FLP/NS. Isso possibilitará que profissionais de saúde realizem triagens mais direcionadas em parentes de pacientes diagnosticados, facilitando a detecção precoce e o tratamento adequado.

4. Benefícios: Os benefícios e vantagens em participar são diretos: Acesso a cuidados de saúde especializados, incluindo diagnósticos precisos, tratamento e monitoramento adequado; e indiretos: retorno social através da publicação dos resultados da pesquisa em periódicos científicos.

5. Desconfortos e riscos: Pode-se apontar como possíveis riscos decorrentes desta pesquisa, a interferência na rotina dos participantes, bem como a realização das entrevistas que podem, em algum momento, talvez constrangê-los e/ou causar cansaço. No intuito de evitar ou minimizar os possíveis riscos, serão fornecidas informações claras sobre a liberdade dos participantes para participarem, continuarem ou não na pesquisa. As questões serão elaboradas da forma mais sucinta e objetiva possível.

6. Danos: Serão evitados danos, já que para que uma pesquisa seja considerada ética, deve atender aos princípios da autonomia, respeito à dignidade humana, beneficência (máximo de benefícios e mínimo de riscos e danos), não maleficência (danos preveníveis serão evitados), justiça e equidade (relevância social da pesquisa e garantias iguais aos participantes da mesma). A pesquisa tem por finalidade maximizar possíveis benefícios, minimizando prejuízos, desconfortos e riscos.

7. Metodologia/procedimentos alternativos disponíveis: Um procedimento alternativo disponível é a aplicação das questões no formato de um questionário.

8. Confidencialidade das informações: Em hipótese alguma o material coletado será divulgado sem sua autorização. Haverá publicações e apresentações relacionadas à pesquisa, e nenhuma informação que você não autorize será revelada sem autorização. Para se manter a confidencialidade da pesquisa serão utilizados nomes fictícios.

9. Compensação/indenização: Declaro conhecer o fato de que esta pesquisa irá garantir a indenização dos participantes da mesma (cobertura material), em reparação a dano imediato ou tardio, que comprometa o indivíduo ou a coletividade, sendo o dano de dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano. Declaro ainda, que jamais será exigida dos participantes da pesquisa, sob qualquer argumento, renúncia ao direito à indenização por dano.



Dra Caroline Mendes
Coordenadora Geral
Odontologia CHT
CRO 15538

10. Outras informações pertinentes: Em caso de dúvida, você pode entrar em contato com os pesquisadores responsáveis através dos telefones e endereços eletrônicos fornecidos neste termo.

11. Consentimento: Li e entendi as informações precedentes. Tive oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, em 02 (duas) vias de igual teor e forma, indicando meu consentimento para participar nesta pesquisa, até que eu decida o contrário. Receberei uma via assinada deste consentimento.

Dra Caroline Mendes
Coordenadora Geral
Odontologia CHT
CRO 15638

Nome completo do (a) colaborador – cargo na instituição

Nome completo do (a) colaborador – cargo na instituição

Carimbo da Instituição

Rodolfo Júnior - (F)
Assinatura

06.05.23

Hercílio Martelli Júnior

Data

Assinatura do coordenador da pesquisa



**TERMO DE CONCORDÂNCIA DA INSTITUIÇÃO PARA PARTICIPAÇÃO EM
 PESQUISA**

Titulo da pesquisa: Hereditariedade de fissuras orais não sindrômicas em diferentes centros brasileiros

Instituição promotora: Universidade Estadual de Montes Claros -UNIMONTES

Pesquisadores responsáveis: Hercílio Martelli Júnior - (Coordenador) (Doutor, Unimontes, e-mail: hmjunior2000@yahoo.com).

Endereço e telefone dos pesquisadores: Hospital Universitário Clemente Faria – HUCF- Programa de Pós Graduação em Cuidado Primário em Saúde – PPGCPS. Av. Cula Mangabeira, 562 - Santo Expedito, Montes Claros - MG, 39401-001. TELEFONE: (38) 3212-3066 / 3224-8379.

Instituição onde será realizada a pesquisa: Centro de Atenção dos Defeitos da Face do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (PE).

Atenção: Antes de aceitar participar desta pesquisa, é importante que você leia e compreenda a seguinte explicação sobre os procedimentos propostos. Este termo descreve o objetivo, metodologia/ procedimentos, benefícios, riscos, desconfortos e precauções do estudo. Também descreve os procedimentos alternativos que estão disponíveis e o seu direito de interromper o estudo a qualquer momento. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita sobre os resultados do estudo.

1. Objetivo: Investigar a hereditariedade de fissuras orais em primeiro e segundo grau.

2. Metodologia/procedimentos: Será realizado um estudo transversal, envolvendo portadores de FL/P não sindrômicos em tratamento e/ou acompanhamento em diferentes serviços especializados no Brasil. Será utilizado um questionário semi-estruturado para coletar dados, que será aplicado à mãe ou responsável pelo paciente fissurado. As entrevistas serão conduzidas após as consultas e atendimentos odontológicos para não interferir no tratamento proposto. Os dados serão coletados, arquivados em um banco de dados e analisados utilizando o programa estatístico SPSS® versão 26.0. Análises univariadas, bivariadas e multivariadas serão realizadas para buscar associações entre variáveis e identificar as dimensões de maior impacto.

3. Justificativa: A investigação da hereditariedade de fissuras orais em primeiro e segundo grau pode revelar padrões de hereditariedade, como traços autossônicos dominantes ou recessivos. Ao explorar a hereditariedade de fissuras orais em primeiro e segundo grau, este estudo pode identificar grupos de risco em famílias afetadas pela FLP/NS. Isso possibilitará que profissionais de saúde realizem triagens mais direcionadas em parentes de pacientes diagnosticados, facilitando a detecção precoce e o tratamento adequado.

4. Benefícios: Os benefícios e vantagens em participar são diretos: Acesso a cuidados de saúde especializados, incluindo diagnósticos precisos, tratamento e monitoramento adequado; e indiretos: retorno social através da publicação dos resultados da pesquisa em periódicos científicos.

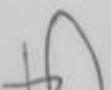
5. Desconfortos e riscos: Pode-se apontar como possíveis riscos decorrentes desta pesquisa, a interferência na rotina dos participantes, bem como a realização das entrevistas que podem, em algum momento, talvez constrangê-los e/ou causar cansaço. No intuito de evitar ou minimizar os possíveis riscos, serão fornecidas informações claras sobre a liberdade dos participantes para participarem, continuarem ou não na pesquisa. As questões serão elaboradas da forma mais sucinta e objetiva possível.

6. Danos: Serão evitados danos, já que para que uma pesquisa seja considerada ética, deve atender aos princípios da autonomia, respeito à dignidade humana, beneficência (máximo de benefícios e mínimo de riscos e danos), não maleficência (danos preveníveis serão evitados), justiça e equidade (relevância social da pesquisa e garantias iguais aos participantes da mesma). A pesquisa tem por finalidade maximizar possíveis benefícios, minimizando prejuízos, desconfortos e riscos.

7. Metodologia/procedimentos alternativos disponíveis: Um procedimento alternativo disponível é a aplicação das questões no formato de um questionário.

8. Confidencialidade das informações: Em hipótese alguma o material coletado será divulgado sem sua autorização. Haverá publicações e apresentações relacionadas à pesquisa, e nenhuma informação que você não autorize será revelada sem autorização. Para se manter a confidencialidade da pesquisa serão utilizados nomes fictícios.

9. Compensação/indenização: Declaro conhecer o fato de que esta pesquisa irá garantir a indenização dos participantes da mesma (cobertura material), em reparação a dano imediato ou tardio, que comprometa o indivíduo ou a coletividade, sendo o dano de dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano. Declaro ainda, que jamais será exigida dos participantes da pesquisa, sob qualquer argumento, renúncia ao direito à indenização por dano.



10. Outras informações pertinentes: Em caso de dúvida, você pode entrar em contato com os pesquisadores responsáveis através dos telefones e endereços eletrônicos fornecidos neste termo.

11. Consentimento: Li e entendi as informações precedentes. Tive oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, em 02 (duas) vias de igual teor e forma, indicando meu consentimento para participar nesta pesquisa, até que eu decida o contrário. Receberei uma via assinada deste consentimento.

Rui Manuel Rodrigues Pereira

Nome completo do (a) colaborador – cargo na instituição

Carimbo da Instituição

Assinatura

Dr. Rui Pereira
Médico
CRM-PE: 6994

Data

27/09/2023

Hercilio Martelli Júnior

Data

Assinatura do coordenador da pesquisa

1/1



APÊNDICE C:

Convite

Você está sendo convidado como voluntário a participar da pesquisa: “Hereditariedade de fissuras orais não sindrômicas em diferentes centros brasileiros”, que tem como objetivo investigar a prevalência familiar em parentes de primeiro e segundo graus de indivíduos com fissura de lábio e ou palato não sindrômica (FLP/NS). Esta pesquisa está sendo desenvolvida por uma equipe de pesquisadores, coordenada pelo Professor Doutor Hercílio Martelli Júnior, do Programa de Pós-graduação em Cuidado Primário em Saúde da Universidade Estadual de Montes Claros – UNIMONTES.

Para participar da pesquisa, basta ler e concordar com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e responder o questionário/instrumento para coleta de dados, elaborado e validado para essa investigação científica.

Podem participar da pesquisa portadores de FL/P, não sindrômicos, que se encontram em tratamento e/ou acompanhamento em diferentes Serviços especializados brasileiros.

Desde já agradecemos e nos colocamos à disposição para mais informações: Hercílio Martelli Júnior (Coordenador) (Doutor, Unimontes, telefones: (38) 3212-3066 / 3224-8379 e e-mail: hmjunior2000@yahoo.com.

ANEXO A – Parecer Consustanciado do Comitê de Ética e Pesquisa

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MONTES CLAROS -
UNIMONTES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Titulo da Pesquisa: Hereditariedade de fissuras orais não sindrômicas em diferentes centros brasileiros

Pesquisador: Hercílio Martelli Junior

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 75124823.1.1001.5146

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.554.745

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos deste parecer "Apresentação do projeto", "Objetivos da pesquisa" e "Avaliação de riscos e benefícios" foram retiradas de dados e documentos inseridos pelos pesquisadores na Plataforma Brasil.

As fissuras orais (FO) são malformações congênitas que ocorrem devido à ausência de fechamento do processo frontonasal e maxilar durante o desenvolvimento embrionário. Essas deformidades, conhecidas como lábio leporino, podem ocorrer isoladamente ou em combinação com outras anomalias congênitas. A etiologia das fissuras de lábio e/ou palato (FL/P) é complexa e envolve a interação de fatores ambientais e genéticos, resultando em uma herança multifatorial. Este estudo tem como objetivo investigar a prevalência familiar em parentes de primeiro e segundo graus de indivíduos com fissura de lábio e/ou palato não sindrômica (FLP/NS). Será realizado um estudo transversal, envolvendo portadores de FLP/NS em tratamento e/ou acompanhamento em diferentes serviços especializados no Brasil. Será utilizado um questionário semiestruturado para coletar dados, que será aplicado à mãe ou responsável pelo paciente com fissura. Os dados serão coletados, arquivados em um banco de dados e analisados utilizando o programa estatístico SPSS® versão 26.0. Análises univariadas, bivariadas e multivariadas serão realizadas para buscar associações entre variáveis e identificar as dimensões de maior impacto.

Endereço: Av. Dr Rui Braga s/n- Prédio 05, 2º andar, sala 205 . Campus Univers Prof Darcy Ribeiro
Bairro: Vila Maurício **CEP:** 39.401-089
UF: MG **Município:** MONTES CLAROS
Telefone: (38)3229-8182 **Fax:** (38)3229-8103 **E-mail:** comite.ethica@unimontes.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MONTES CLAROS -
UNIMONTES



Continuação do Parecer: 6.554.745

Objetivo da Pesquisa:

De acordo com os pesquisadores:

Objetivo geral: "Investigar a hereditariedade de fissuras orais em primeiro e segundo grau".

Objetivos específicos:

- "Analisar a ocorrência de fissura de lábio e ou palato não sindrômica em parentes de primeiro e segundo graus.
- Avaliar o tipo de fissura presente intra familiar."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores apresentam como riscos e benefícios:

Riscos: "Pode-se apontar como possíveis riscos decorrentes desta pesquisa, a interferência na rotina dos participantes, bem como a realização das entrevistas que podem, em algum momento, talvez constrangê-los e/ou causar cansaço. No intuito de evitar ou minimizar os possíveis riscos, serão fornecidas informações claras sobre a liberdade dos participantes para participarem, continuarem ou não na pesquisa. As questões serão elaboradas da forma mais sucinta e objetiva possível."

Benefícios: "Os benefícios e vantagens em participar são diretos: Acesso a cuidados de saúde especializados, incluindo diagnósticos precisos, tratamento e monitoramento adequado; e indiretos: retorno social através da publicação dos resultados da pesquisa em periódicos científicos."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de relevante estudo sobre hereditariedade de fissuras orais em primeiro e segundo grau. Seus resultados contribuirão para triagens mais direcionadas em parentes de pacientes diagnosticados com FO, facilitando a detecção precoce e o tratamento adequado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos de caráter obrigatório foram apresentados e estão adequados.

Recomendações:

- 1 - Apresentar relatório final da pesquisa, até 30 dias após o término da mesma, por meio da Plataforma Brasil, em "enviar notificação".

Endereço: Av.Dr Rui Braga s/n- Prédio 05, 2º andar, sala 205 . Campus Univers Prof Darcy Ribeiro

Bairro: Vila Maurício **CEP:** 39.401-089

UF: MG **Município:** MONTES CLAROS

Telefone: (38)3229-8182 **Fax:** (38)3229-8103 **E-mail:** comite.etica@unimontes.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MONTES CLAROS -
UNIMONTES



Continuação do Parecer: 6.554.745

- 2 - Informar ao CEP da Unimontes de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes.
- 3 - Comunicar o CEP da Unimontes caso a pesquisa seja suspensa ou encerrada antes do previsto, estando os motivos expressos no relatório final a ser apresentado.
- 4 - Providenciar o TCLE e o TALE (se for o caso) em duas vias: uma ficará com o pesquisador e a outra com o participante da pesquisa.
- 5 - Atentar que, em conformidade com a Carta Circular nº. 003/2011/CONEP/CNS e Resolução 466/12, faz-se obrigatória a rubrica em todas as páginas do TCLE/TALE pelo participante de pesquisa ou responsável legal e pelo pesquisador.
- 6 - Inserir o endereço do CEP no TCLE:
Pró-Reitoria de Pesquisa - Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos – CEP/Unimontes, Av. Dr. Rui Braga, s/n - Prédio 05 - 2º andar. Campus Universitário Prof. Darcy Ribeiro. Vila Mauricéia, Montes Claros – MG - Brasil. CEP: 39401-089.
- 7 - Arquivar o TCLE assinado pelo participante da pesquisa por cinco anos, conforme orientação da CONEP na Resolução 466/12: "manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram identificados óbices éticos nesse estudo.

Considerações Finais a critério do CEP:

O projeto respeita os preceitos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos, sendo assim somos favoráveis à aprovação do mesmo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJECTO_2227294.pdf	23/10/2023 07:25:17		Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_assinada.pdf	23/10/2023 07:19:52	Hercilio Martelli Junior	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa_final_CEP.pdf	09/10/2023 15:04:37	Hercilio Martelli Junior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	09/10/2023 15:02:47	Hercilio Martelli Junior	Aceito

Endereço: Av.Dr Rui Braga s/n- Prédio 05, 2º andar, sala 205 . Campus Univers Prof Darcy Ribeiro

Bairro: Vila Mauricéia CEP: 39.401-089

UF: MG Município: MONTES CLAROS

Telefone: (38)3229-8182 Fax: (38)3229-8103 E-mail: comite.ethica@unimontes.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MONTES CLAROS -
UNIMONTES



Continuação do Parecer: 6.554.745

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MONTES CLAROS, 05 de Dezembro de 2023

Assinado por:

Carlos Alberto Quintão Rodrigues
(Coordenador(a))

Endereço: Av.Dr Rui Braga s/n- Prédio 05, 2º andar, sala 205 . Campus Univers Prof Darcy Ribeiro
Bairro: Vila Mauricéia CEP: 39.401-089
UF: MG Município: MONTES CLAROS
Telefone: (38)3229-8182 Fax: (38)3229-8103 E-mail: comite.eica@unimontes.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MONTES CLAROS -
UNIMONTES



PARECER CONSUSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Hereditariedade de fissuras orais não sindrômicas em diferentes centros brasileiros

Pesquisador: Hercílio Martelli Junior

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 75124823.1.1001.5146

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.655.174

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do projeto", "Objetivos da pesquisa" e "Avaliação de riscos e benefícios" foram retiradas de documentos inseridos na Plataforma Brasil.

Trata-se de emenda a projeto aprovado em 5 de dezembro pelo CEP Unimontes, Número do Parecer: 6.554.745.

Foi anexada a carta justificativa para emenda ao projeto:

"Venho através desta, solicitar a este CEP a apreciação da inclusão do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira IMIP como novo centro participante. A pesquisa será realizada no Centro de Atenção aos Defeitos da Face do IMIP- CADEFI. O CADEFI é um centro de referência na Região Nordeste, credenciado como alta complexidade no atendimento aos pacientes com fissuras labiopalatinas e anomalias craniofaciais pelo Ministério da Saúde, desde 2022"

Objetivo da Pesquisa:

Objetivos do projeto aprovado:

Objetivo geral: "Investigar a hereditariedade de fissuras orais em primeiro e segundo grau".

Objetivos específicos:

- "Analizar a ocorrência de fissura de lábio e ou palato não sindrômica em parentes de primeiro e

Endereço: Av.Dr Rui Braga s/n- Prédio 05, 2º andar, sala 205 . Campus Univers Prof Darcy Ribeiro

Bairro: Vila Mauricéia **CEP:** 39.401-089

UF: MG **Município:** MONTES CLAROS

Telefone: (38)3229-8182 **Fax:** (38)3229-8103 **E-mail:** comite.etica@unimontes.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MONTES CLAROS -
UNIMONTES



Continuação do Parecer: 6.655.174

segundo graus.

- Avaliar o tipo de fissura presente intra familiar."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A emenda não envolve riscos e tem como benefícios a participação do Centro de Atenção aos Defeitos da Face do IMIP- CADEFI.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de relevante estudo sobre hereditariedade de fissuras orais (FO) em primeiro e segundo grau. Seus resultados contribuirão para triagens mais direcionadas em parentes de pacientes diagnosticados com FO, facilitando a detecção precoce e o tratamento adequado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Trata-se de emenda a projeto aprovado em dezembro de 2023, informando a participação do Centro de Atenção aos Defeitos da Face do IMIP- CADEFI

Recomendações:

- 1 - Apresentar relatório final da pesquisa, até 30 dias após o término da mesma, por meio da Plataforma Brasil, em "enviar notificação".
- 2 - Informar ao CEP da Unimontes de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes.
- 3 - Comunicar o CEP da Unimontes caso a pesquisa seja suspensa ou encerrada antes do previsto, estando os motivos expressos no relatório final a ser apresentado.
- 4 - Providenciar o TCLE e o TALE (se for o caso) em duas vias: uma ficará com o pesquisador e a outra com o participante da pesquisa.
- 5 - Atentar que, em conformidade com a Carta Circular nº. 003/2011/CONEP/CNS e Resolução 466/12, faz-se obrigatória a rubrica em todas as páginas do TCLE/TALE pelo participante de pesquisa ou responsável legal e pelo pesquisador.
- 6 - Inserir o endereço do CEP no TCLE: Pró-Reitoria de Pesquisa - Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos – CEP/Unimontes, Av. Dr. Rui Braga, s/n - Prédio 05 - 2º andar. Campus Universitário Prof. Darcy Ribeiro. Vila Mauricéia, Montes Claros – MG - Brasil. CEP: 39401-089.
- 7 - Arquivar o TCLE assinado pelo participante da pesquisa por cinco anos, conforme orientação da CONEP na Resolução 466/12: "manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa".

Endereço: Av.Dr Rui Braga s/n- Prédio 05, 2º andar, sala 205 . Campus Univers Prof Darcy Ribeiro

Bairro: Vila Mauricéia

CEP: 39.401-089

UF: MG

Município: MONTES CLAROS

Telefone: (38)3229-8182

Fax: (38)3229-8103

E-mail: comite.ethica@unimontes.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MONTES CLAROS -
UNIMONTES



Continuação do Parecer: 6.655.174

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências ou inadequações na emenda do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

A emenda do projeto respeita os preceitos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos, sendo assim somos favoráveis à aprovação da mesma.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2261501_E1.pdf	07/12/2023 15:54:58		Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	CARTA_DE_JUSTIFICATIVA_DE_EME_NDA_IMIP.pdf	07/12/2023 15:50:17	Hercílio Martelli Junior	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_assinada.pdf	23/10/2023 07:19:52	Hercílio Martelli Junior	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa_final_CEP.pdf	09/10/2023 15:04:37	Hercílio Martelli Junior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	09/10/2023 15:02:47	Hercílio Martelli Junior	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MONTES CLAROS, 19 de Fevereiro de 2024

Assinado por:

SHIRLEY PATRÍCIA NOGUEIRA DE CASTRO E ALMEIDA
(Coordenador(a))

Endereço: Av.Dr Rui Braga s/n- Prédio 05, 2º andar, sala 205 . Campus Univers Prof Darcy Ribeiro
Bairro: Vila Mauricéia **CEP:** 39.401-089
UF: MG **Município:** MONTES CLAROS
Telefone: (38)3229-8182 **Fax:** (38)3229-8103 **E-mail:** comite.etica@unimontes.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MONTES CLAROS -
UNIMONTES



Continuação do Parecer: 6.655.174

Endereço: Av. Dr Rui Braga s/n- Prédio 05, 2º andar, sala 205 . Campus Univers Prof Darcy Ribeiro
Bairro: Vila Mauricéia **CEP:** 39.401-089
UF: MG **Município:** MONTES CLAROS
Telefone: (38)3229-8182 **Fax:** (38)3229-8103 **E-mail:** comite.etica@unimontes.br