

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS- UNIMONTES

Sizina Aguiar Gondim de Sales

ÚVULA BÍFIDA, FISSURA PALATINA SUBMUCOSA E SUAS
RELAÇÕES COM AS FISSURAS LÁBIO-PALATINAS NÃO
SINDRÔMICAS

Montes Claros, Minas Gerais
2016

Sizina Aguiar Gondim de Sales

ÚVULA BÍFIDA, FISSURA PALATINA SUBMUCOSA E SUAS RELAÇÕES COM AS
FISSURAS LÁBIO-PALATINAS NÃO SINDRÔMICAS

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

Área de Concentração: Mecanismos e aspectos clínicos das doenças.

Orientadora: Profa. Dra. Daniella Reis Barbosa Martelli

Coorientador: Prof. Dr. Hercílio Martelli Júnior

Montes Claros, Minas Gerais
2016

S163u Sales, Sizona Aguiar Gondim de.
Úvula bífida, fissura palatina submucosa e suas relações com as fissuras lábio-palatinas não sindrômicas [manuscrito] / Sizona Aguiar Gondim de Sales. – 2016.
59 f. : il.

Inclui Bibliografia.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes,

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/PPGCS, 2016.

Orientadora: Profa. Dra. Daniella Reis Barbosa Martelli.

Coorientador: Prof. Dr. Hercílio Martelli Júnior.

1. Fissura labial. 2. Fissura palatina. 3. Úvula. 4. Anormalidades craniofaciais. I. Martelli, Daniella Reis Barbosa. II. Martelli Júnior, Hercílio. III. Universidade Estadual de Montes Claros. IV. Título.

Catálogo: Biblioteca Central Professor Antônio Jorge.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS

Reitor: Professor João dos Reis Canela

Vice-reitor: Professor Antônio Alvimar Souza

Pró-reitor de Pesquisa: Professor Virgílio Mesquita Gomes

Pró-Reitor Adjunto de Pesquisa: Professor Antônio Dimas Cardoso

Coordenadoria de Acompanhamento de Projetos: Professora Karen Torres Correa Lafetá de Almeida

Coordenadoria de Inovação Tecnológica: Professor Dario Alves de Oliveira

Pró-Reitor de Pós-graduação: Professor Hercílio Martelli Júnior

Coordenadoria de Pós-graduação *Stricto-sensu*: Professora Maria de Fátima Rocha Maia

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CUIDADO PRIMÁRIO EM SAÚDE

Coordenador: Professor Antônio Prates Caldeira

Coordenadora Adjunta: Professora Simone de Melo Costa



CANDIDATA: SIZINA AGUIAR GONDIM SALES

TÍTULO DO TRABALHO: "AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE ÚVULA BIFIDA, FISSURA PALATINA SUBMUCOSA E FISSURA LÁBIO-PALATINA NÃO SINDRÔMICA"

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Aspectos Clínicos de Cuidados em Saúde

LINHA DE PESQUISA: Clínica, Diagnóstico e Terapêutica das Doenças

BANCA (TITULARES)

PROFª DRª DANIELLA REIS BARBOSA MARTELLI (ORIENTADORA)
PROF. DR. HERCÍLIO MARTELLI JÚNIOR (COORDENADOR)
PROFª. DRª MAGNA ADACI DE QUADROS COELHO
PROFª. DRª DANIELA ARAÚJO VELOS POPOFF

ASSINATURAS

BANCA (SUPLENTE)

PROFª DRª. JOSIANE SANTOS BRANT ROCHA
PROF. DR. MÁRIO RODRIGUES DE MELO FILHO

ASSINATURAS

APROVADO

REPROVADO

Dedico este trabalho à vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela presença constante e fonte de vida.

À minha família, em especial Lucas, Hélio e Laécio, pelo tempo roubado do convívio familiar para a realização desta pesquisa e pela força.

À minha orientadora, professora Daniella Reis Barbosa Martelli, pela competência e dedicação, pela paciência e incentivo oferecidos durante o mestrado.

Ao meu coorientador, professor Hercílio Martelli Júnior, pelo apoio, ensinamentos e pelo exemplo de um exímio pesquisador.

Aos professores da Pós-graduação, pela dedicação, competência e apoio.

Aos pacientes e familiares, grandes colaboradores deste trabalho, o meu mais profundo agradecimento.

Aos amigos, Mercês Borém Correia Machado, Antônio Prates Caldeira e Sílvio Fernando Guimarães de Carvalho, pelo incentivo e presença.

Aos colegas de Pós Graduação, pelo companheirismo e apoio em todos os momentos do projeto.

Às professoras Verônica Oliveira Dias e Luiza Augusta Rosa Rossi Barbosa pelo suporte e colaboração na coleta dos dados da pesquisa.

À equipe técnica e administrativa do departamento de medicina, pelo apoio, representada pelos servidores Hellen Caroline Rosa e Emerson Lima.

À Kátia Cilene Maia, pelo incentivo e suporte nos trabalhos da Pós-Graduação.

Aos estudantes Maria Luiza Santos e João Vítor Tonelli, pela colaboração na realização desta pesquisa.

Aos meus amigos, pela confiança e carinho.

À UNIMED NORTE DE MINAS e UNIMONTES, pela oportunidade de realização deste mestrado.

À Fapemig e CNPq, pelo apoio financeiro e concessão de bolsas aos estudantes da iniciação científica.

“As ciências começam e acabam com um
crepúsculo, com um ponto de interrogação”.
Paolo Mantegazza

RESUMO

A úvula bífida é uma anomalia frequentemente observada na população geral e pode ser considerada como um marcador para a fissura palatina submucosa. Neste estudo objetivou-se verificar a ocorrência de úvula bífida, fissura palatina submucosa e suas relações com as fissuras lábio-palatinas não sindrômicas. Material e métodos: Realizou-se um estudo transversal, descritivo e quantitativo de 1.206 crianças entre agosto de 2014 e dezembro de 2015. O exame clínico das crianças foi realizado por meio de inspeção da cavidade oral com auxílio de um abaixador de língua e luz dirigida. Após o exame clínico destas crianças, os pais responderam a um questionário com perguntas sobre informações demográficas básicas e sua história familiar de fissuras orais em seus familiares de primeiro grau. Após a aplicação do questionário, as informações coletadas foram arquivadas em um banco de dados e analisadas pelo programa estatístico SPSS® versão 19.0 para *Windows*, por meio da aplicação de testes de qui-quadrado. Valores com $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Resultados: Das 1.206 crianças incluídas neste estudo, 608 (50,40%) eram do sexo feminino e 598 (49,60%) eram do sexo masculino ($p = 0,773$). A idade média das crianças foi de 3,75 anos (desvio padrão $\pm 3,78$ anos) ($p = 0,000$). Das 1.206 crianças estudadas, 6 (0,5%) apresentaram úvula bífida. A fissura palatina submucosa não foi encontrada em nenhuma criança. Referente às histórias familiares das crianças examinadas, quanto à presença de fissura labial não-sindrômica e / ou fissura palatina, nenhum parente de primeiro grau apresentou a anomalia congênita. Conclusões: uma limitação desta pesquisa foi o fato da amostra ter sido por conveniência. O presente estudo sugere uma intensificação de novas revisões procurando associar a ocorrência de úvula bífida, fissura palatina e fissuras labio palatinas.

Palavras-chave: Fissura Labial. Fissura Palatina. Úvula. Anormalidades Craniofaciais.

ABSTRACT

Background: Bifid uvula is a frequently observed anomaly in the general population and can be regarded as a marker for submucous cleft palate. In this study aimed to check the occurrence of bifid uvula, cleft palate submucous and its relations with non-syndromic palate clefts. *Material and methods:* We conducted a transversal, descriptive and quantitative study of 1,206 children between August 2014 and December 2015. A clinical examination of the children was conducted by means of inspection of the oral cavity with the aid of a tongue depressor and directed light. After the clinical examination in children, parents answered a questionnaire with questions about basic demographic information and their family history of oral clefts in their first-degree relatives. After application of the questionnaires, the information collected were archived in a database and analysed by the statistical program SPSS® in version 19.0 for Windows, by applying Chi-square tests. Values with $p < 0.05$ were considered statistically significant. *Results:* Of the 1,206 children included in this study, 608 (50.40%) were female and 598 (49.60%) were male ($p=0,773$). The average age of children was 3.75 years (standard deviation ± 3.78 years) ($p=0,000$). Of the 1,206 children studied, 6 (0.5%) presented with bifid uvula. Submucous cleft palate was not found in any child. When the family histories of children were examined for the presence of nonsyndromic cleft lip and/or cleft palate, no first degree relatives presented with the congenital anomaly. *Conclusions:* A limitation of the research is that the sample was for convenience. The present study suggests an intensification of new revisions seeking to associate the occurrence of bifid uvula, cleft palate and cleft palate.

Keywords: Cleft Lip. Cleft Palate. Uvula. Craniofacial Abnormalities.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Desenvolvimento do lábio e do palato	19
Figura 2: Representação esquemática das fissuras orais	20
Figura 3: Fissuras orais.	21
Figura 4: Incidência de casos de FL/P por nativos no mundo	23
Figura 5 - Classificação de úvula bífida	26
Figura 6: Imagens de úvula normal e de fissuras na úvula em diversos graus	27
Figura 7: Fissura pré-forame unilateral	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AXIN2	Proteína inibitória da <i>AXIN 2</i>
BMP4	<i>Bone morphogenetic protein 4</i> (gene de proteína 4 morfogenética dos ossos)
CDH1	<i>E-caderina</i>
DLX	<i>Distaless</i>
DVF	Disfunção Velo-Faríngea
FGF	<i>Factor growth fibroblast</i> (gene do fator de crescimento de fibroblasto)
FOXE	<i>Forkhead Box E</i> (gene da família de fatores de transcrição tireoidianos)
FL	Fissura Labial
FL/P	Fissuras do Lábio e/ou Palato
FL/PNS	Fissura Labial e/ou Palatina Não Síndrômica
FP	Fissura Palatina
FPSM	Fissura Palatina Submucosa
GSC	<i>Gosecoid</i>
FOXE1	<i>Forkhead Box E1</i> (gene da família de fatores de transcrição tireoidianos)
IRF6	<i>Interferon regulatory factor 6</i> (gene do fator regulador de interferon 6)
MSX	<i>Muscle Segment Homeobox</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OXT	<i>Orthodontical</i>
SHH	<i>Sonic Hedgehog</i>
TGF- α	<i>Transforming Growth Factor α</i> (fator de crescimento transformante α)
TGF- β	<i>Transforming Growth Factor β</i> (fator de crescimento transformante β)
UB	Úvula Bífida

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
1.1 Fissuras Orofaciais.....	13
1.2 Fissura Labial e/ou Palatina Não Sindrômica.....	15
1.2.1 Características gerais.....	15
1.2.2 Embriologia.....	16
1.2.2.1 Desenvolvimento do lábio.....	16
1.2.2.2 Desenvolvimento do palato.....	17
1.2.3 Classificação e características clínicas.....	19
1.2.4 Epidemiologia.....	22
1.2.5 Etiologia.....	24
1.2.6 Fatores de risco ambientais.....	24
1.2.7 Fatores de risco genéticos.....	25
1.3 Úvula Bífida.....	26
1.4 Fissura Palatina Submucosa.....	28
2 OBJETIVOS.....	30
2.1 Objetivo Geral.....	30
2.2 Objetivos Específicos.....	30
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	31
3.1 Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.....	31
3.2 Desenho da Pesquisa.....	31
3.3 População e Local do Estudo.....	31
3.3.1 Critérios de Inclusão.....	31
3.3.2 Critérios de Exclusão.....	31
3.4 Coleta de Dados	31
3.5 Análise estatística.....	32
4 PRODUTO CIENTÍFICO.....	33
4.1 Artigo: <i>An evaluation of the relationship between bifid uvula, submucous cleft palate and a family history of oral cleft</i>	34
5 CONCLUSÕES.....	42
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	43
REFERÊNCIAS.....	44
APÊNDICES.....	53
ANEXOS.....	56

1 INTRODUÇÃO

1.1 Fissuras Orofaciais

As anomalias congênitas constituem um grande desafio aos sistemas de saúde pelas repercussões que desencadeiam na sociedade e pela complexidade que envolve o seu tratamento (ARCE *et al.*, 1968). Elas ocorrem em cerca de 5% dos nativos, representando, no Brasil, a segunda causa de mortalidade infantil (HOROVITZ, 2005; BRASIL, 2014).

As fissuras orofaciais estão entre as anomalias congênitas mais prevalentes (SETÓ-SALVIA, 2014). Destas, destacam-se as fissuras do lábio e/ou palato (FL/P) que são caracterizadas por áreas de descontinuidades nos lábios e/ou palato (CAPELOZZA-FILHO *et al.*, 1988; HERKRATH *et al.*, 2012).

As FL/P, apesar da prevalência expressiva na população, variam em número de acordo com a região, a etnia e as condições socioeconômicas (MURRAY, 2002). No Brasil, os estudos sobre estas fissuras, que ainda são escassos, também apontam considerável diferença em seus resultados, oscilando de 0,19 a 1,46 para cada 1000 nativos (LOFFREDO *et al.*, 2001; MARTELLI-JÚNIOR, 2006). A cada dois minutos no mundo nasce uma criança com FL/P, 660 crianças diariamente e anualmente são observados 235 novos casos (KOT; KRUK-JEPOMINI, 2007).

De etiologia multifatorial, as FL/P envolvem fatores genéticos e ambientais. O envolvimento genético é complexo, havendo participação de inúmeros genes que podem estar sob influência de fatores ambientais (VIEIRA, 2008) como: idade materna avançada (PARANAIBA *et al.*, 2009); consanguinidade (KANAN; MAHFOUZ; TAOMIM, 2008; LEITE *et al.*, 2009); uso de medicamentos, consumo de bebidas alcoólicas e tabagismo durante a gestação (ZARANTE *et al.*, 2009); presença de doenças sistêmicas (PUHO *et al.*, 2007); deficiência de vitamina durante a gestação (JOHNSON; LITTLE, 2008). As neoplasias também são consideradas fatores de risco para ocorrência das FL/P (ZHU *et al.*, 2002; BILLE *et al.*, 2005; MENEZES *et al.*, 2009; TAIOLI *et al.*, 2010) uma vez que têm em comum a influência de fatores de risco ambientais e genéticos que modulam o desenvolvimento celular.

Transtornos de ordem funcional, estético e nutricional podem ser causados pelas FL/P por apresentarem um impacto significativo na audição, na dicção, na deglutição e na aparência do indivíduo, interferindo principalmente em sua autoestima e, conseqüentemente em sua saúde mental (VERONEZ; TAVARO, 2005; SANDRINI *et al.*, 2006; BASTOS; GARDENAL; BOGO, 2008; FREITAS-SILVA *et al.*, 2008).

As FL/P, clinicamente, podem ser classificadas em: fissura labial (FL), fissura palatina (FP), fissura lábio-palatina (FL/P) e fissuras raras da face (SPINA *et al.*, 1973). As FP, embriologicamente, ocorrem devido ao não encontro e não fusão das massas mesenquimais dos processos palatinos com o septo nasal e/ou com o processo palatino médio ou palato primário (MOORE; PERSAUD, 1994). Nesse tipo de fissura não existe o problema estético como nas demais, mas leva a uma ressonância nasal da fala devido à função inadequada do mecanismo velo-faríngeo. É a fissura que mais se encontra associada a outros defeitos congênitos. Na forma mais suave dessa fissura encontra-se a úvula bífida (UB), que representa a alteração mais frequente que ocorre na úvula (GOMES, 1984).

A úvula trata-se de um elemento anatômico localizado na parte posterior e mediana do palato mole, reconhecida como apêndice cônico do véu palatino. Juntamente com o palato mole, ela participa da função de deglutição e fonação. Além das deformidades congênitas como a UB, a úvula pode apresentar-se como deformidades adquiridas, ou seja, edema, ulceração, neoplasia e alongamento (GOMES, 1984).

A UB é definida como uma bifurcação total ou parcial da úvula. A sua incidência é maior nos índios e mongóis, ultrapassando os 10%; nos caucasianos é de aproximadamente 3%; enquanto nos negros o valor é pouco significativo (JAFFE; DE BLANC, 1970; SCHAUMANN *et al.*, 1970; WHARTON; MOWRER, 1992).

Esta anomalia pode apresentar-se associada à diástase da musculatura velar na linha média e chanfradura óssea na borda posterior do palato duro constituindo a tríade clássica conhecida como fissura palatina submucosa (FPSM) (GOSAIN *et al.*, 1999).

A FPSM é um tipo de malformação congênita em que ocorre junção apenas de tecido mucoso e há deficiência em musculatura e em tecido ósseo. Ela pode apresentar-se de forma isolada, associada à fissura labial ou associada a síndromes (MINAMI *et al.*, 1975; KONO; YOUNG;

HOLTMANN, 1981). Pela dificuldade de ser identificada logo ao nascimento, muitas vezes, é reconhecida tardiamente e, em geral, quando ocorre o aparecimento de sintomas evidentes de disfunção velo-faríngea (DVF) representada por alterações da audição, da fala e da deglutição (REITER; HAASE; BROSCH, 2010).

1.2 Fissura Labial e/ou Palatina Não Síndrômica

1.2.1 Características gerais

As fissuras labiais e/ou palatinas (FL/P) destacam-se, dentre as anomalias craniofaciais por serem as mais encontradas nos seres humanos (OPCS, 1992). Elas podem apresentar-se de forma isolada, não síndrômica (FL/PNS), como fenótipo específico, em 70% dos casos ou em associações a síndromes (FL/PS) correspondendo a 30% dos casos (Schutte *et al.*, 1999; Gorlin *et al.*, 2001). As FL/PNS podem ser definidas, em termos embrionários, como uma região de descontinuidade, ou seja, como uma falta de fusão dos processos embrionários que formam a face (FREITAS, 1998; HUANG *et al.*, 2007).

Os estudos sobre as FL/PNS demonstram resultados diversificados e isto se justifica pela etiologia multifatorial complexa onde genes e fatores ambientais atuam em conjunto ou isoladamente (MURRAY, 2002; DUDAS *et al.*, 2004).

As FL/PNS causam um forte impacto emocional nas famílias que se inicia desde o nascimento das crianças e se estende por muitos anos, sob forma de estresse crônico (DUARTE; LEAL, 1999). Além do comprometimento psicológico e estético, ocorre nestes pacientes alterações da fala, mastigação e deglutição, podendo somar ainda, malformações nas gengivas e alterações na dentição, como posicionamento e número (VIEIRA, 2008), e deficiência de aprendizagem secundária à deficiência de audição (TROVISCAL, 2002; SILVA; BERNARDES, 2007).

As FL/PNS representam importante condição na saúde pública mundial, uma vez que os pacientes envolvidos requerem um complexo, oneroso e prolongado tratamento. A sua reabilitação inicia-se desde o nascimento até a idade adulta, englobando procedimentos cirúrgicos e não cirúrgicos (CARDOSO; CALDAS-JUNIOR; JOVINO-SILVEIRA, 2005; PARANAÍBA *et al.*, 2009). São assistidos por uma equipe multiprofissional e interdisciplinar

composta por médicos, psicólogos, fonoaudiólogos, assistentes sociais, nutricionistas, fisioterapeutas e cirurgiões dentistas que promoverá a sua integração progressiva à sociedade (CERQUEIRA *et al.*, 2005).

1.2.2 Embriologia

As FL/PNS resultam da malformação congênita decorrente de falhas do desenvolvimento ou maturação dos processos embrionários entre a 4^a e 8^a semanas de vida intrauterina, período em que ocorre a formação do cérebro, olhos, órgãos digestivos, língua e vasos sanguíneos. Por volta da 6^a semana de gestação, as estruturas faciais externas completam a fusão e as estruturas internas se completarão até o final da 8^a semana (ALTMANN *et al.*, 1997; MONTANDON; DUARTE; FURTADO, 2001).

A formação da face e cavidade oral envolve o desenvolvimento de múltiplos eventos teciduais que ordenadamente se unirão e fusionarão (NEVILLE *et al.*, 2008). Distúrbios ocorrendo neste processo bem como nos genes controladores destes mecanismos e/ou inibidores dos mesmos por agentes teratogênicos podem resultar na ocorrência das FL/P. O desenvolvimento da região orofacial depende da interação de vários fatores, incluindo diferenciação, crescimento, adesão, sinalização celular e apoptose (PRESCOTT; WINTER; MALCOLM, 2001).

A migração e a proliferação das células mesenquimais são essenciais para o desenvolvimento da face. Esses eventos biológicos de formação da face são controlados por diversos genes, como a família de genes *homeobox*, SHH (*sonichedgehog*), OXT (*orthodontical*), GSC (*gosecoid*), DLX (*distalless*) e MSX (*musclesegmenthomeobox*). Esses genes, em condições normais, são derivados da crista neural e são expressos no ectomesênquima. Dessa forma, muitos desses genes têm sido associados à patogênese das FL/P (SILVA, 2007; VIEIRA, 2008; THOMASON; DIXON, 2009).

1.2.2.1 Desenvolvimento do lábio

Os arcos branquiais surgem em torno do estomódio ou boca primitiva durante a 4^a semana de vida intrauterina a partir de cinco primórdios: uma proeminência frontonasal, duas proeminências maxilares e duas proeminências mandibulares, bilateralmente (FERGUSON;

TUCKER; SHARPE, 2000). O primeiro dos cinco arcos branquiais é composto por mesoderma e células da crista neural, que dará origem ao tecido que formará o lábio e o palato primário (ITO *et al.*, 2003).

Durante a 5ª semana de desenvolvimento, de ambos os lados da parte inferior da elevação frontonasal, formam-se espessamentos bilaterais denominados placóides nasais. Saliências nasais mediais e laterais em forma de ferradura desenvolvem-se ao redor dos placóides nasais. As saliências maxilares crescem e aproximam entre si e também das saliências nasais mediais. Nas 6ª e 7ª semanas gestacionais, as saliências nasais mediais fundem-se entre si e com as saliências maxilares (DIEWART; SHIOTA, 1990; CARSTENS, 2002). Com a fusão das saliências maxilares mediais ocorre a formação do segmento intermaxilar da maxila. Esse segmento origina: (1) filtro do lábio superior, (2) parte pré-maxilar da maxila e gengiva associada e (3) palato primário. As porções laterais do lábio superior, a maior parte da maxila e o palato secundário são formados a partir das saliências maxilares (MOORE, 1993).

Por volta da 8ª semana gestacional, o nariz é formado pela fusão das proeminências nasais médias. Caso o filtro nasal não seja preenchido por tecido conjuntivo adicional, a fusão nesse ponto pode falhar gerando a fissura labial isolada, uni ou bilateralmente (BRAND; ISSELHARD, 2003).

O lábio forma-se normalmente durante a 6ª e 7ª semana de vida intrauterina. Uma falha em sua fusão pode comprometer a fusão subsequente dos palatos primários (prateleiras palatinas), que não se fundem completamente até a 8ª ou 9ª semanas. Por isso, a FP é vista frequentemente com a FL (MOORE, 1993).

1.2.2.2 Desenvolvimento do palato

O palato é formado pelo palato primário (parte frontal que corresponde a 10% do palato) e o palato secundário (correspondente a 90% dos palatos duro e mole). O desenvolvimento do palato ocorre entre a 5ª e a 12ª semana de formação do feto. O palato primário é formado pela fusão das proeminências nasais médias durante as 6ª e 7ª semanas de desenvolvimento. Em seguida, uma massa de mesoderma forma-se entre as proeminências maxilares, originando o palato primário, que inclui os quatro dentes incisivos maxilares (SILVA, 2007).

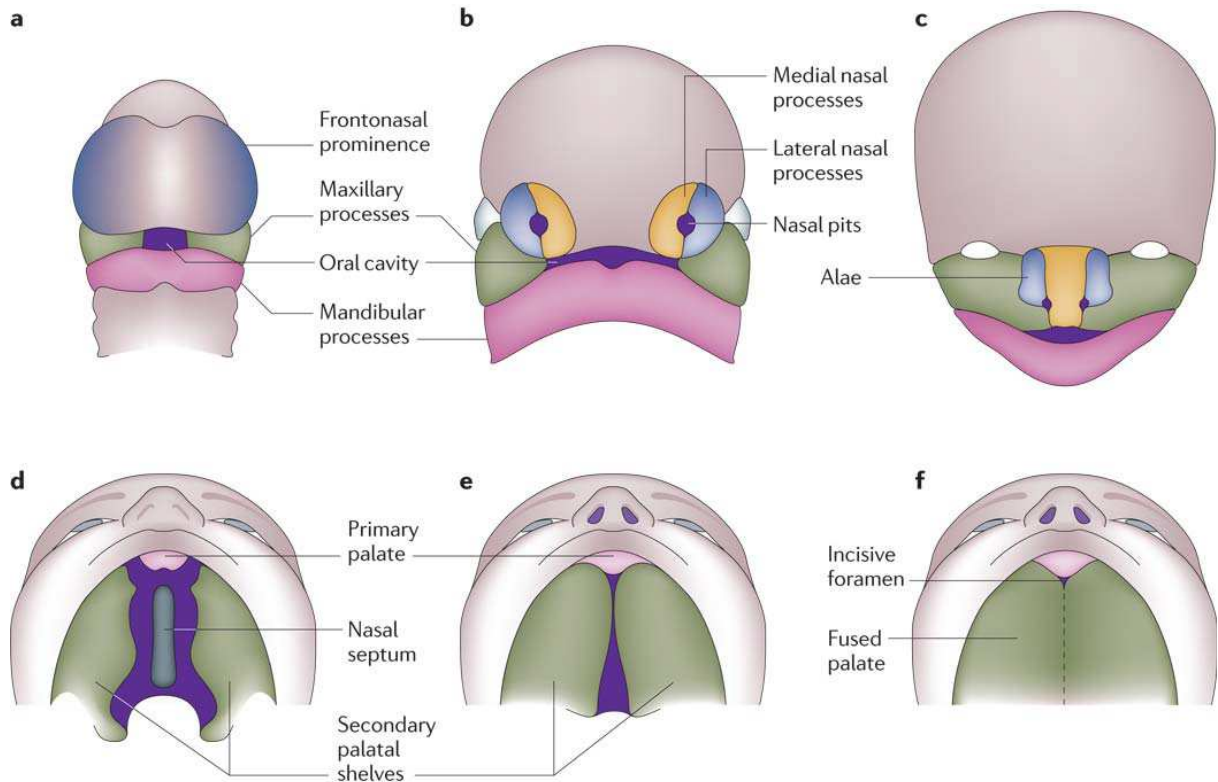
Durante a 6ª semana de desenvolvimento inicia-se a formação do palato secundário, quando os folhetos palatais crescem a partir das proeminências maxilares. Esses folhetos ficam posicionados verticalmente de ambos os lados da língua (MOORE; PERSAUD, 1990; KERRIGAN *et al.*, 2000; PRESCOTT; WINTER; MALCOLM, 2001).

Durante a 7ª semana, a língua move-se para baixo e os folhetos palatais se elevam tomando a posição horizontal por cima da língua. Os folhetos horizontais aproximam-se na região média na 8ª semana, e na 9ª semana inicia-se a fusão desses folhetos começando pelo meio e movendo-se, anterior e posteriormente, ao mesmo tempo. A seguir, ocorre a distinção do mesênquima palatino que se diferencia em elementos musculares e ósseos, que correspondem à localização dos palatos mole e duro, respectivamente. Durante esse processo, os epitélios mediais dos dois folhetos se fundem e depois desaparecem, dando espaço a um tecido uniforme composto por células mesenquimais (MOORE; PERSAUD, 1990; KERRIGAN *et al.*, 2000; PRESCOTT; WINTER; MALCOLM, 2001).

A migração e a apoptose das células epiteliais, como também a transformação das células epiteliais em mesenquimais, têm sido sugeridas como mecanismo para a eliminação da junção epitelial, mas esse processo ainda não é totalmente compreendido (MARTINEZ-ALVAREZ *et al.*, 2000; CUERVO; COVARRUBIAS, 2004; TAKAHARA; TAKIGAWA; SHIOTA, 2004).

A FP resulta de uma falha de fusão no palato primário, no secundário ou em ambos. O fenótipo pode variar desde a úvula bífida até a completa fissura do palato, podendo ocorrer isoladamente ou em conjunto com a fissura de lábio (SILVA, 2007). Desse modo, a FP pode ocorrer devido a uma falha em um dos três principais processos de desenvolvimento do palato: crescimento dos folhetos palatais, elevação dos folhetos palatais sobre a língua ou fusão dos folhetos resultando assim na formação da FL/P isolada (SAXÉN, 1974; THOMPSON; THOMPSON, 1976). A figura 1 ilustra a formação do lábio e do palato.

Figura 1: Desenvolvimento do lábio e do palato: Diagramas esquemáticos do desenvolvimento do lábio e do palato em seres humanos.



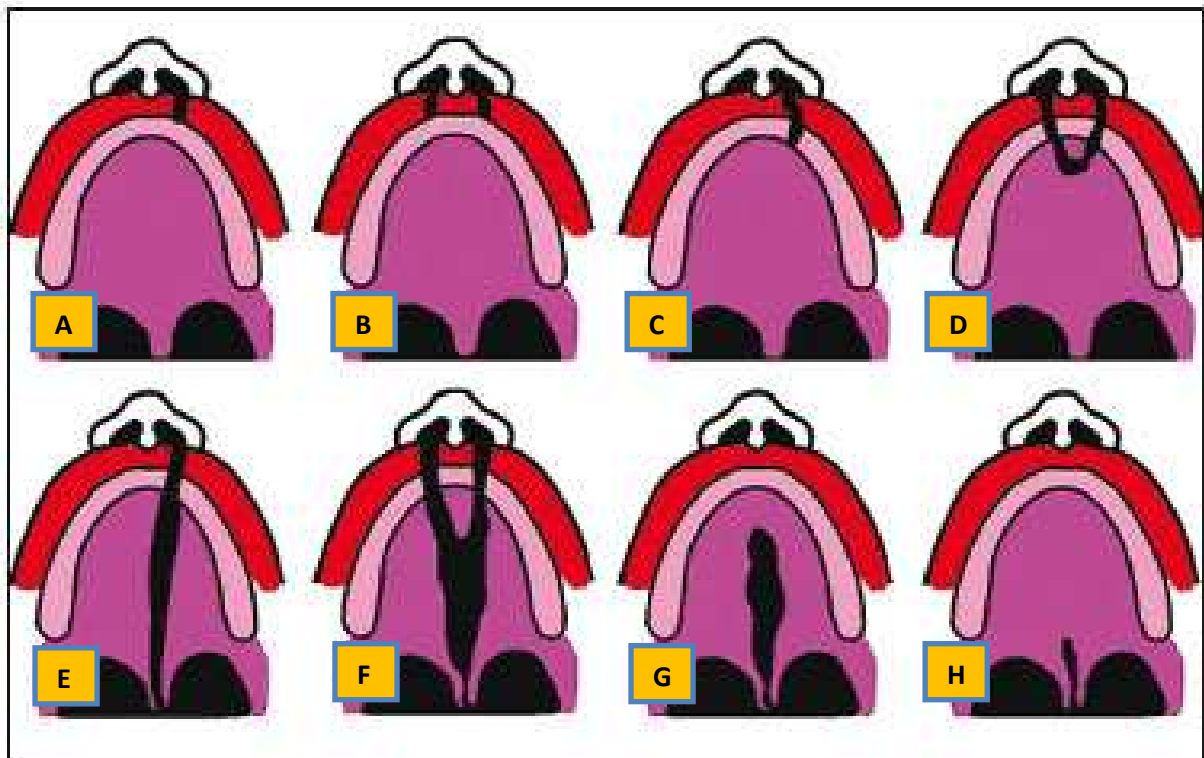
Legenda: a) Desenvolvimento da proeminência frontonasal, processos maxilar e mandibular da cavidade oral primitiva, na quarta semana de desenvolvimento embrionário. b) Formação dos processos nasais mediais e laterais, na quinta semana. c) Fusão dos processos nasais mediais e maxilares para formar, respectivamente, o lábio superior e palato primário, até ao final da sexta semana. Os processos nasais laterais formam a aleta nasal. Da mesma forma, os processos mandibulares se fundem para formar o maxilar inferior. d) Durante a sexta semana da embriogênese, o palato secundário desenvolve-se crescendo verticalmente para baixo ao lado da língua. e) Posteriormente, as prateleiras palatais elevam para uma posição horizontal acima da língua, entrando em contato um com o outro, iniciando-se a fusão. f) Fusão de prateleiras palatais, finalmente, divide o espaço oronasal em cavidades orais e nasais. Fonte: MONTANDON *et al.*, 2001; MOSSEY *et al.*, 2009.

1.2.3 Classificação e características clínicas

Os critérios de classificação são amplos, uma vez que variam de acordo com as apresentações clínicas das FL/P e fundamentam-se em aspectos diferenciados como, por exemplo, características morfológicas (TOLAROVA; CERVENKA, 1998) e embrionárias (KERNAHAN, 1990; KRIENS, 1990). As classificações designadas por Davis & Ritche (1923) e Veau (1971) suscitaram outras, dentre as quais, merece ênfase a de Spina *et al.* (1972) e Spina (1973) que estabelecem o forame incisivo como referência anatômica. Nesse

sentido, há uma divisão em quatro diferentes categorias: **Grupo I** (Figuras 2 A, B, C e D) – **FL** – fissuras pré-forame incisivo, unilateral incompleta/completa; bilateral incompleta/completa; mediana incompleta/completa; **Grupo II** (Figura 2 E e F) – **FL/P** – fissuras transforame incisivo, unilateral e bilateral; **Grupo III** (Figura 2 G e H) – **FP** – fissuras pós-forame incisivo, completa e incompleta e **Grupo IV** – fissuras raras da face (SPINA, 1973; LAATIKAINEN; RANTA, 1996; 2010 PARANAÍBA *et al*).

Figura 2: Representação esquemática das fissuras orais.



Legenda: A e B, fissuras pré-forame incompleta (Grupo I). C e D, fissuras pré-forame completa (Grupo I). E e F, fissuras transforame (Grupo II). G e H, fissuras pós-forame incisivo (Grupo III).

Fonte: <http://www.rbcp.org.br/imagens/v25n4a15-fig01.jpg>.

São denominadas como fissuras pré-forame aquelas que atingem o lábio, uni ou bilateralmente (incompleta) e que podem alcançar o forame incisivo (que inclui a fissura do palato primário), quando então são chamadas de completa. São consideradas como fissuras pós-forame as que atingem o palato secundário e que podem alcançar apenas a parte mole (incompleta) como também as partes mole e dura do palato secundário (completa). Salienta-se que as fissuras que atingem somente a úvula também são chamadas de pós-forame. As fissuras que se iniciam no lábio, passam pelo forame incisivo e culminam no palato secundário são designadas como transforame (SPINA, 1973; SILVA, 2007). Os casos clínicos das fissuras supramencionadas são demonstrados na Figura 3.

Figura 3: Fissuras orais.



Legenda: as imagens A, B, C e D, representam, respectivamente, FL unilateral, FL bilateral, FP e FL/P. Fontes: imagens A e D, arquivo de imagens do Hospital Cruz Vermelha Brasileira – SP; imagem B, arquivo de imagens do Centro Pró-Sorriso; imagem C, arquivo de imagens do CEAPAC/HUOP/UNIOESTE.

De acordo com as categorias anteriormente abordadas, há ainda as fissuras raras da face representadas pela fissura facial lateral, fissura facial oblíqua, fissura mediana do lábio superior, fissuras medianas alveolares anteriores da maxila, fissura mentoniana, entre outras. Contudo, a análise que delinea este estudo não priorizou referências das fissuras do grupo IV.

Torna-se necessária a distinção embriológica entre as FL e FL/P das FP, uma vez que o desenvolvimento e o mecanismo fisiopatológico ocorrem de modo diferenciado (DUARTE; LEAL, 1999). Nesse sentido, Gorlin, Cohen e Kennekam (2001) aponta em seu estudo que a

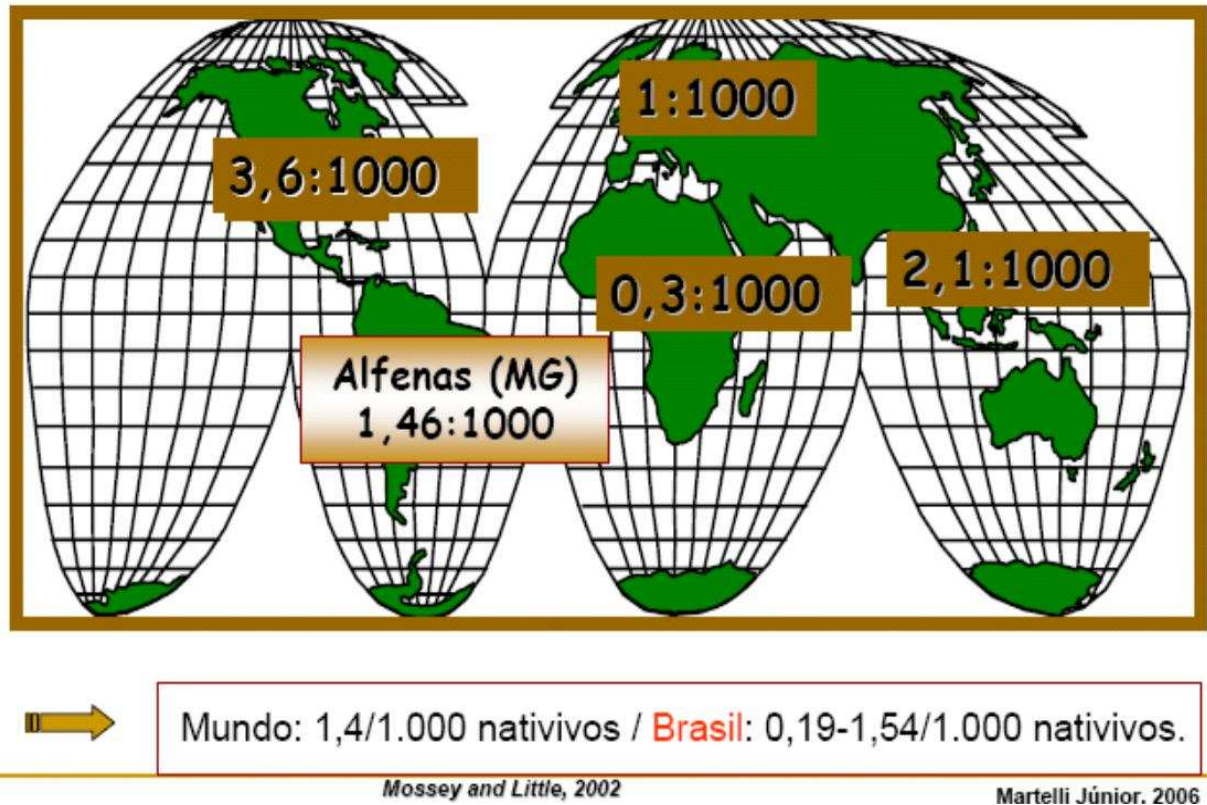
FL/P é mais comum que a FL ou FP isoladas e corresponde a, aproximadamente, 50% dos casos contra 25% de FL e 25% da FP. Ao detectar que indivíduos com FL e FL/P raramente tinham parentes portadores de FP, Fogh-Andersen (1942) registrou que as FL, FL/P e FP podem ter causas genéticas distintas. O referido autor demonstrou que dos 703 casos estudados, apenas 0,07% dos parentes de crianças com FL e FL/P tinham FP e que a maioria era de segundo grau ou mais. Em consonância, verificou-se que apenas 0,24% dos parentes de crianças com FP apresentavam FL e FL/P, e novamente, eram parentes distantes. Pondera-se que, se houvesse relação genética entre FL e a FL/P e a FP, haveria também expectativa de episódios mais frequentes, de ambas, em famílias com vários indivíduos afetados. Ademais, nenhum dos pares de gêmeos, especialmente os monozigóticos, demonstrou as referidas fissuras, fato que reafirma a condição de que se trata de grupos genéticos distintos. Nesse contexto, ao remeter-se aos fatores genéticos, é recomendável que as FL e FL/P sejam analisadas separadamente (FOGH-ANDERSEN, 1942; KOT; KRUK-JEROMINI, 2007).

No que concerne à extensão anatômica, verifica-se que 80% dos casos de FL são unilaterais, e 20% bilaterais e que, aproximadamente, 70% das FL ocorrem no lado esquerdo (NEVILLE *et al.*, 2008). A razão entre FL unilateral esquerda, fissura unilateral direita e fissuras bilaterais é de, respectivamente, 6:3:1 (LETTIERI, 1993). Em estudos brasileiros verificou-se maior ocorrência de FL/P, seguidas pelas FL e FP, isoladas (MARTELLI-JUNIOR *et al.*, 2007; PARANAÍBA *et al.*, 2009).

1.2.4 Epidemiologia

Mundialmente, a incidência de FL/P pode variar entre 1:500 e 1:2.000 nascidos vivos, variando de acordo com a localização geográfica, a etnia e a condição socioeconômica da população estudada (MURRAY, 2002); como pode ser observado nos seguintes exemplos: em índios americanos a incidência é de 3,6:1.000, em japoneses é de 2,1:1.000, em chineses 1,4:1000 e em caucasianos 0,7-1,3:1.000; contudo a frequência entre os negros de 0,3:1.000 é menor (GORLIN; COHEN; KENNEKAM, 2001).

Figura 4: Incidência de casos de FL/P por nativos no mundo.



Os estudos epidemiológicos brasileiros divergem sobre a incidência de FL/P, que varia de um para cada 650 nascimentos (SILVA; BERNARDES, 2007), de 0,19 a 1,54 para cada 1.000 nascimentos (AQUINO *et al.*, 2011); 0,19 a 1,46 para cada 1.000 nascimentos (LOFFREDO *et al.*, 2001); e de 0,47 e 1,54 a cada 1.000 nascidos vivos (CYMROT *et al.*, 2010). Além disso, pesquisas quanto à incidência de FL/P são reduzidas e variam consideravelmente e não se sabe se esta diferença epidemiológica é real ou associada a diferenças metodológicas (LOFFREDO *et al.*, 2001; MARTELLI-JÚNIOR *et al.*, 2006; AQUINO *et al.*, 2011).

De modo geral, estudos demonstram que as FL/PNS são mais frequentes no gênero masculino em relação ao feminino (2:1) (LOFFREDO *et al.*, 2001; MARTELLI-JÚNIOR *et al.*, 2007). As estimativas revelam que 60% a 80% dos fissurados são homens (MOSSEY *et al.*, 2009). Conforme demonstrado por Neville *et al.* (2009), o gênero masculino é também, mais propenso a apresentar defeitos de maior gravidade e extensão. Constata-se também este

dimorfismo sexual em relação à FP que é mais prevalente no gênero feminino (MARTELLI-JÚNIOR *et al.*, 2007).

1.2.5 Etiologia

Mesmo representando um defeito congênito comum, a etiopatogenia das FL/PNS permanece incerta (VIEIRA, 2008). Isto é, em grande parte, reflexo da complexidade e da diversidade dos mecanismos moleculares envolvidos na embriogênese, que são influenciados pela participação de múltiplos genes e de fatores ambientais (MURTHY; BHASKAR, 2009; DIXON *et al.*, 2011).

Até o momento, as informações provenientes de estudos genéticos são pouco esclarecedoras quanto à identificação e caracterização dos genes etiológicos das FL/PNS (JUGESSUR; FARLIE; KILPATRICK., 2009; MOSSEY *et al.*, 2009; YAN; BLANTON; HECHT, 2011). Os estudos atuais de varredura genômica, abrangendo diversas populações, demonstram que inúmeros genes e loci gênicos, situados em diferentes regiões cromossômicas tais como 17p13.1 (WYSZYNSKI *et al.*, 2003), 8p11-23 (RILEY *et al.*, 2007), 19p13.12, 19q12 e 2q22.3 (VIEIRA, 2008), 9q21 e 1p32 (MARAZITA *et al.*, 2009), 8q24.21 (GRANT *et al.*, 2009; BIRNBAUM *et al.*, 2009), 10q25.3 e 17q22 (MANGOLD *et al.*, 2009) e 6q14.2-14.3 (LETRA *et al.*, 2010), podem estar relacionados à etiologia das FL/PNS.

1.2.6 Fatores de risco ambientais

Dentre os principais fatores ambientais, conhecidos até o momento, relacionados à etiologia das FL/PNS estão a idade materna avançada (MATERNA *et al.*, 2009), a consanguinidade (KANANAN; MAHFOUZ; TAOMIM, 2008; LEITE; KOIFMANN, 2009), o uso de medicamentos durante a gestação (ZARANTE *et al.*, 2009), a presença de doenças sistêmicas (PUHO *et al.*, 2007), o consumo de bebidas alcoólicas e o tabagismo durante a gestação (LEITE; KOIFMANN, 2009; ZARANTE *et al.*, 2009; JIA *et al.*, 2009) e a avitaminose, particularmente durante o primeiro trimestre de gestação (JOHNSON; LITTLE, 2008).

As variáveis idades materna e paterna têm sido consideradas como fatores de risco para as FL/P, embora numa meta-análise realizada por Vieira e Orioli (2002) os resultados apresentam-se contraditórios. A associação entre a idade materna e o risco aumentado para

FL/P, foi verificado por Martelli *et al.* (2010) porém a idade paterna não foi estatisticamente significativa para a ocorrência de um risco aumentado para FL/P. Tamburini *et al.*, 2012 integrando os aspectos voltados para a saúde materna, a história reprodutiva e uso de medicamentos durante a gravidez, apresentou como resultado da pesquisa a história de natimorto como único fator de risco para a ocorrência de FL/PNS .

Outras variáveis ambientais consideradas como fatores de risco para as FL/PNS são as neoplasias malignas. Autores têm proposto que neoplasias malignas e malformações congênitas, tais como as FL/PNS, podem apresentar uma origem comum (MILI *et al.*, 1993; NISHI *et al.*, 2000; ZHU *et al.*, 2002; BILLE *et al.*, 2005; MENEZES *et al.*, 2009). A explicação para tal fato não é conhecida, contudo é hipotetizado que essas duas condições podem ter variações genéticas comuns que regulam o crescimento e o desenvolvimento tecidual (NAROD *et al.*, 1997; NISHI *et al.*, 2000; TAIOLI *et al.*, 2010).

1.2.7 Fatores de risco genéticos

A atuação dos genes responsáveis pelas FL/PNS não se restringe aos aspectos relacionados ao desenvolvimento da face e do palato, mas também aumentando a susceptibilidade genética para os agentes ambientais (TAMBURINI *et al.*, 2012).

A primeira investigação que relatou que as FL/PNS tem um forte componente genético ocorreu através de um estudo populacional (FOGH-ANDERSEN, 1942). Análises realizadas nas últimas décadas conduzem a uma conclusão de recorrência familiar para o desenvolvimento das FL/PNS (MELNICK *et al.*, 1980; SILVERTSEN *et al.*, 2008), ainda que não se obtenha a indicação de princípio clássico de herança mendeliana (GROSEN *et al.*, 2010). Muitos estudos têm sido realizados na tentativa de determinar regiões cromossômicas e genes que possam estar envolvidos na etiologia das FL/PNS (NATSUME *et al.*, 2000; BIRNBAUM *et al.*, 2009; PARANAIBA *et al.*, 2010). Estimativas sugerem que de 3 a 14 genes possam contribuir para as FL/P (MURTHY *et al.*, 2009; PARANAIBA *et al.*, 2010). Entre os principais genes candidatos à associação com as FL/P, destacam-se: *TGF α* , *TGF β* , *CDH1*, *AXIN2*, *MSX*, *BMP4*, *IRF-6*, *FGF* e *FOXE*.

Os resultados de mapeamento de muitos genes e estudos de associação de outros genes candidatos em potencial para desenvolvimento de FL/PNS são considerados inconclusivos ou não têm sido replicados em estudos diferentes (BIRNBAUM *et al.*, 2009).

1.2 Úvula Bífida

A UB é alteração da úvula definida como sua bifurcação parcial ou total. A úvula não apresenta funções características como um órgão isolado, contudo, em coordenação com o palato mole, participa da função de deglutição e fonação. Ela atua como uma válvula que se fecha para impedir que o alimento, ao ser ingerido, chegue ao nariz ou gere engasgo. Também ao se fechar, faz com que o ar inalado se distribua na parte posterior da garganta para produzir sons específicos e pode modificar o timbre de fonema. É também um dos elementos envolvidos na articulação das palavras (ANDRÉ *et al.*, 2009). A UB é transmitida por autossomas dominantes e característicos, com penetração limitada (MESKIN; GORLIN; ISSACSON, 1965).

As formas clínicas da UB variam desde um entalhe simples posterior à duplicação completa da úvula. A UB não tem repercussões clínicas conhecidas. Esta anomalia aparece entre a 7^a a 12^a semana de gravidez após um erro na fusão do processo palatino, que geralmente envolve uma fusão, que ocorre da frente para trás, do palato duro, palato mole e depois a úvula. As fissuras que atingem apenas a úvula também são chamadas de pós-forame (SILVA, 2007). As Figuras 5 e 6 representam a UB, quanto à classificação e formas clínicas, respectivamente.

Figura 5 - Classificação de Úvula Bífida

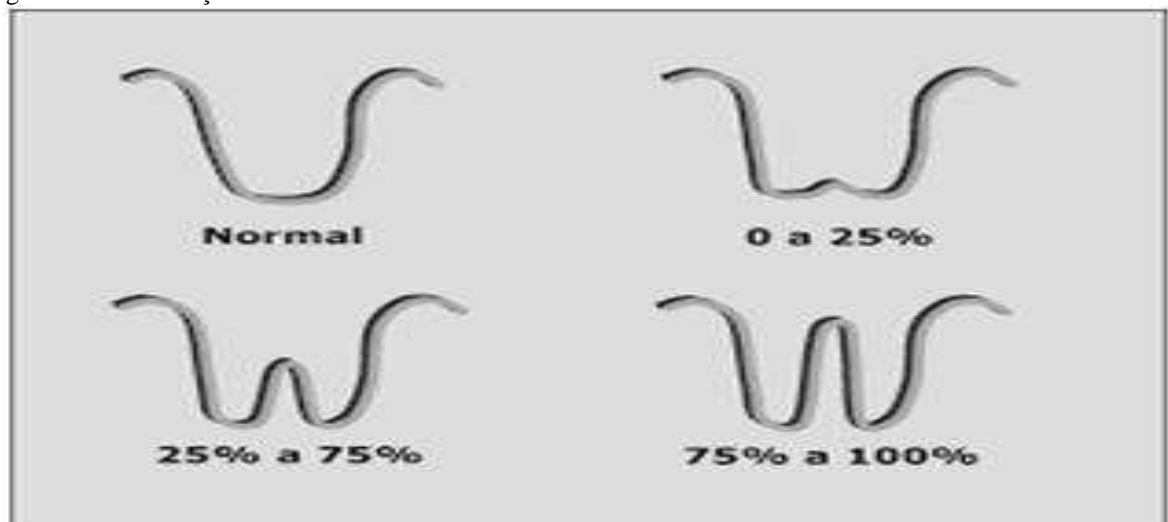
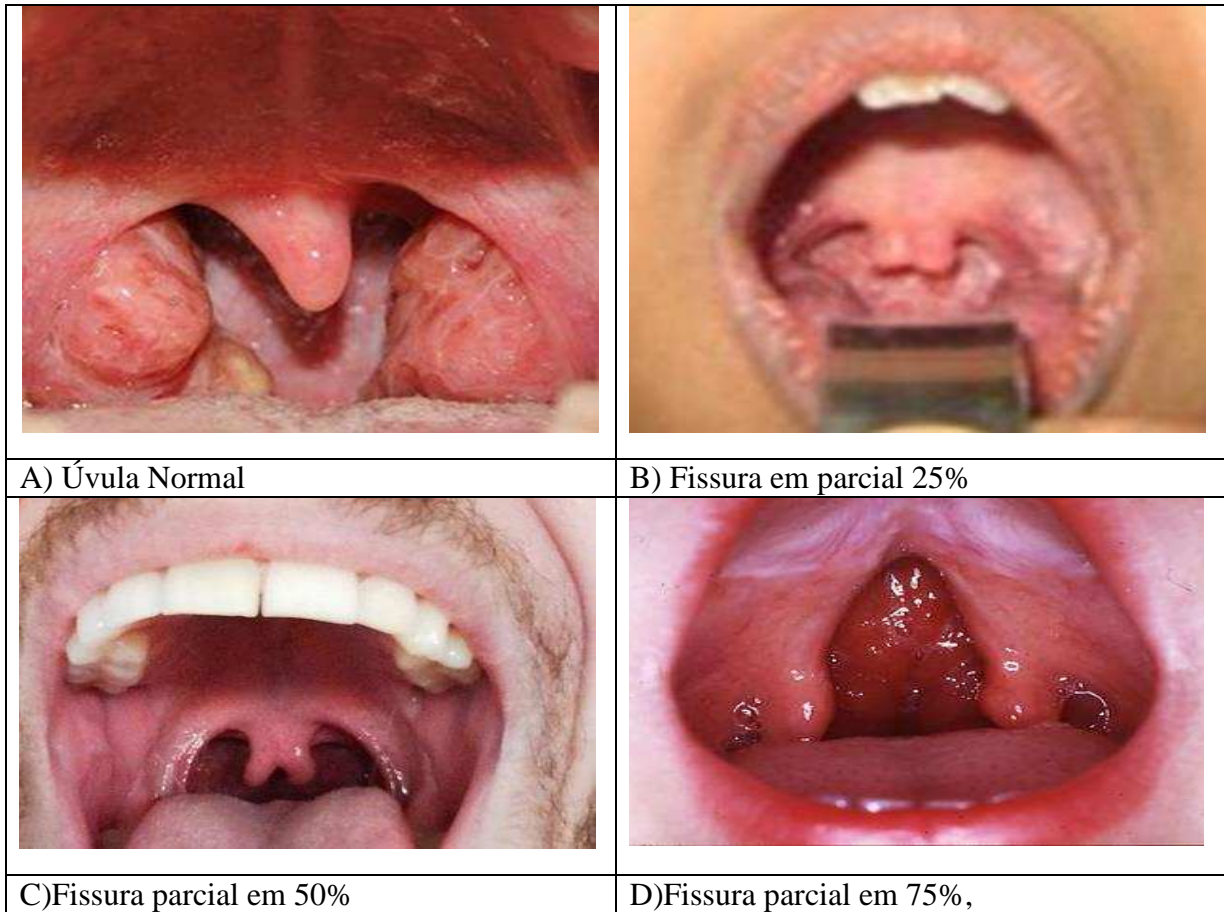


Figura 6: Imagens de úvula normal e de fissuras na úvula em diversos graus.



Fonte: <http://saúde-info-info/úvula-bifida.html>.

Quanto à prevalência, no Brasil, o primeiro estudo encontrado que menciona a ocorrência da UB foi realizado em Campinas, estado de São Paulo, no Serviço de Genética Clínica da Faculdade de Ciências Médicas descrevendo 137 casos, sendo 47,4% de FP, 44,5% de FP/L, 7,3% de FL e 0,07% para UB (LOPES; CAIXETA, 2006). Poucos estudos sobre UB são relatados e/ou encontrados em pesquisa bibliográfica (GARDENAL *et al.*, 2011).

A UB, devido a proposição de se considerá-la uma forma branda de fissuras palatinas (KOCH; GRZONKA; KOCH, 1995; RICHARDSON 1970; MESKIN; CERVENKA; PRUZANSKI, 1970; SURYADEVARA; SHERARD, 2007), vem despertando interesse por estudos para esclarecimento destas patologias com possibilidades de auxílio em futuras intervenções.

1.4 Fissura Palatina Submucosa

A FPSM é um tipo de malformação congênita representada pela tríade UB, diástase da musculatura velar na linha média e chanfradura óssea na borda posterior do palato duro. Entretanto, estas características podem apresentar-se de forma associada ou não, sendo indispensável para o diagnóstico da FPSM, a presença de diástase muscular no palato mole (NINNO; GENARO, 1998; Di NINNO *et al.*, 2011).

A prevalência da FPSM varia de 1/1200 a 1/2500 nascidos e independe de fatores étnico-geográficos. No entanto, alguns autores ressaltam que diferenças nos valores de prevalência da FPSM na população podem ser atribuídas a características da amostra selecionada e critérios utilizados em cada estudo para o diagnóstico da FPSM (WEATHERLEY-WHITE *et al.*, 1972)

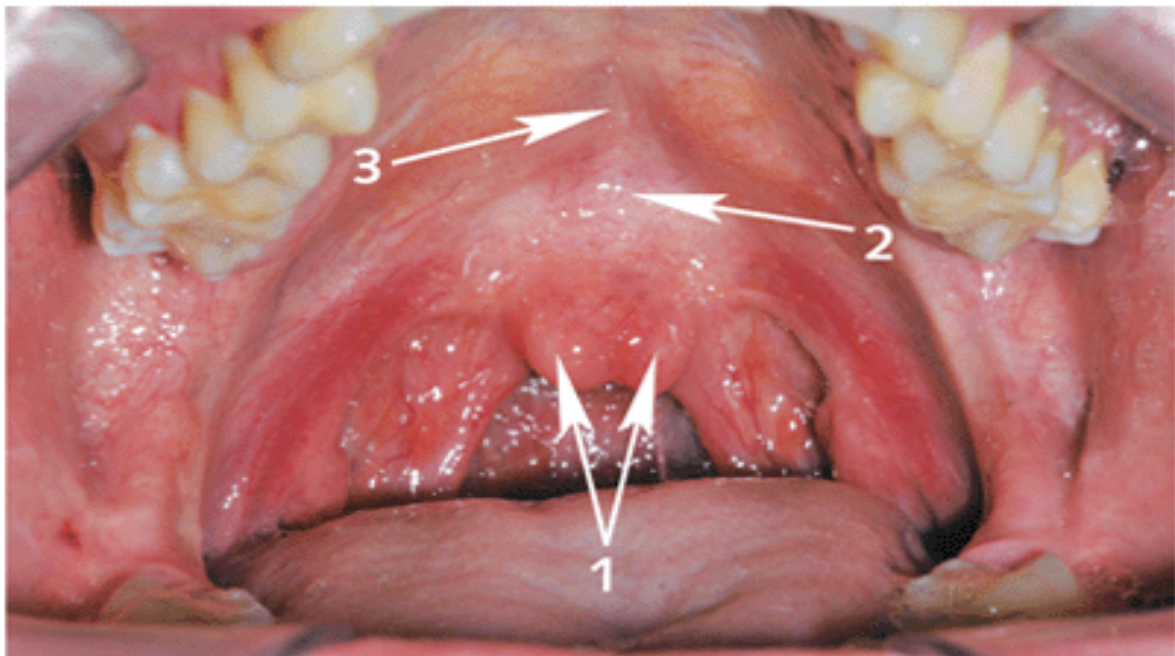
As fissuras labiais com ou sem envolvimento do palato, apresentam prevalência de 1/600 recém-nascidos (MOSSEY; LITTLE, 2002; WORLD HEALTH ORGANIZATION– WHO, 2002). Enquanto estudos demonstraram prevalência de 12% e 13% de FPSM em casos com FL (KONO; YOUNG; HOLTMANN, 1981; GOSAIN *et al.*, 1999), verificou-se em investigação de pacientes com FPSM, que dos 75 indivíduos com FPSM analisados, 25% tinham associação com a FL (NINNO; GENARO, 1998).

Em relação ao diagnóstico da FPSM, o mesmo é feito através de inspeção intra-oral para a busca de sinais clássicos que a identificam podendo apresentar-se de forma associada ou não, sendo indispensável a presença de diástase muscular no palato mole (PARK *et al.*, 2002).

A FPSM é, muitas vezes, diagnosticada tardiamente e, em geral, quando surgem os sintomas de disfunção velo-faríngea-DVF (REITER; HAASE; BROSCHE, 2010). Para os casos sintomáticos, o tratamento compreende correção cirúrgica, palatoplastia, fonoterapia e/ou utilização de prótese de palato (BZOCH, 1997; BETONI, 2006; REITER; HAASE; BROSCHE, 2010). Estudos demonstraram resultados eficazes em relação à fala, ressonância e função velo-faríngea quando realizada intervenção precoce em indivíduos com FPSM (NINNO; GENARO, 1998).

Por essas razões, torna-se essencial a divulgação dos sinais e sintomas da FPSM a fonoaudiólogos, médicos e cirurgiões-dentistas, para facilitação do diagnóstico precoce. Assim, é possível o acompanhamento das doenças da orelha média, das alterações da fala decorrentes da DVF e do cuidado na indicação de adenoidectomia. Casos assintomáticos de FPSM, muitas vezes tornam-se sintomáticos após a realização de adenoidectomia, por levar a uma DVF, o que pode ser desfavorável ao indivíduo (KONO; YOUNG; HOLTMANN, 1981; MOSS; PIGGOT; JONES, 1998; REITER; HAASE; BROSCHE, 2010).

Figura 7: Fissura pré-forame unilateral esquerda operada (1), associada à fissura de palato submucosa com dois sinais clínicos: chanfradura óssea (2) e diástase muscular (3).



Fonte: DI NINNO *et al.* 2011.

Pelo exposto, sendo conhecida a relação entre FL/PNS e as FPSM e UB (HUANG *et al.*, 2007), o presente estudo buscou compreender melhor a relação existente entre estas anomalias congênicas.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Verificar a ocorrência de úvula bífida, fissura palatina submucosa e suas relações com as fissuras lábio - palatinas não sindrômicas.

2.2 Objetivos Específicos

- Identificar a ocorrência de úvula bífida.
- Identificar a ocorrência de fissura labial e/ou palatina não sindrômica em parentes de crianças com úvula bífida.
- Identificar a frequência e tipos específicos de fissuras (fissura labial unilateral; fissura labial bilateral, fissura labial e/ou palatina não sindrômica unilateral e bilateral e fissura palatina).
- Identificar a ocorrência de fissura palatina submucosa.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa

Este estudo foi realizado de acordo com as normas relativas à ética em pesquisa envolvendo seres humanos. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Montes Claros – Unimontes, parecer consubstanciado nº 957-462 (ANEXO A) e conduzido de acordo com os preceitos determinados pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, Brasil. A população estudada teve o Termo de Consentimento Livre e Esclarecimento assinado por seu responsável, antes da coleta dos dados.

3.2 Desenho da Pesquisa

Trata-se de um estudo transversal e analítico de uma população de conveniência.

3.3 População e Local do Estudo

3.3.1 Critérios de Inclusão:

Crianças situadas na faixa etária de 0 a 12 anos, atendidas por livre demanda em serviço de saúde público, no município de Montes Claros – Minas Gerais, Brasil.

3.3.2 Critérios de Exclusão

- Indivíduos com idade superior a 12 anos;
- Crianças que apresentavam alguma síndrome.

As unidades de saúde, cenários do estudo, compõem a Unidade Básica de Saúde Santos Reis (Bairro Santos Reis) e o Serviço de Odontologia da Universidade Estadual de Montes Claros (Vila Mauricéia).

3.4 Coleta de Dados

Nos grupos determinados, ou seja, aqueles que procuraram as unidades de saúde para

atendimento clínico e após consentimento na participação desta pesquisa, foi aplicado um questionário e realizado exame, sempre por um único examinador em cada serviço e em ambiente reservado para tal atividade. A equipe profissional que realizou o exame foi composta por pediatra, odontopediatra e fonoaudiólogo, contando com auxílio e participação de estudantes das referidas áreas. O atendimento clínico dos pacientes deu-se por meio de inspeção da cavidade oral, com auxílio de abaixador de língua e com luz direcionada. A lanterna utilizada permitiu a observação da úvula, com visão direta e frontal. Antes da etapa de atendimento clínico, para evitar divergências no diagnóstico dos pacientes, a equipe profissional passou por um processo de calibração seguindo as orientações da Organização Mundial da Saúde – OMS, 1991.

Quanto aos questionários, foram aplicados aos parentes dos pacientes em estudo, para obtenção de informações demográficas básicas e para verificação da presença de FL/P em familiares de primeiro grau e sobre os tipos de fissuras. Neste momento, foi apresentada aos entrevistados uma figura padrão (Anexo B) sobre a FL/P e a respectiva classificação clínica da fissura (Spina, 1972). Para verificação e aferição da qualidade de entendimento e compreensão por parte dos entrevistados sobre o questionário e a figura, inicialmente, foi realizado um Estudo Piloto. Cada questionário foi respondido em um único momento.

O período de coleta dos dados e realização dos exames foi de agosto de 2014 a dezembro de 2015.

3.5 Análise estatística

A população do presente estudo foi representada pelo número de pacientes atendidos, por livre demanda, nas unidades de saúde. As informações coletadas foram arquivadas em um banco de dados e analisadas pelo programa estatístico SPSS® versão 19.0 para *Windows* (Chicago, EUA), por meio da aplicação de testes de qui-quadrado de Pearson.

Considerou-se o total da ocorrência do evento principal estudado (FL/P, FPSM e UB), com nível de confiança de 95% e erro amostral de 5%. Para avaliar a significância dos resultados obtidos foi utilizado o cálculo do valor p .

4 PRODUTO CIENTÍFICO

Têm-se como produto científico desta dissertação de mestrado o artigo: “*Evaluation of the relationship between bifid uvula, submucous cleft palate and family history of oral cleft*”. O artigo foi formatado para submissão no periódico: *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*.

4.1 Artigo Científico

An evaluation of the relationship between bifid uvula, submucous cleft palate and a family history of oral cleft

Sizina Aguiar G. Sales^{1,2*}, Maria Luiza Santos³, Renato Assis Machado⁴, Verônica Oliveira Dias³, Jairo Evangelista Nascimento³, Mario Sérgio Oliveira Swerts⁵, Hercílio Martelli Júnior^{2,3,5}, Daniella Reis Barbosa Martelli^{2,3}

¹School of Medicine, State University of Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil

²Posgraduate Program in Primary Health Care, State University of Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil

³Dental School, State University of Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil

⁴Department of Oral Diagnosis, School of Dentistry, State University of Campinas, FOP-Unicamp, Piracicaba, São Paulo, Brazil

⁵Center for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies, Dental School, University of José Rosário Vellano, Minas Gerais, Brazil

Correspondence:

Medicine School, CCBS, State University of Montes Claros, Unimontes, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil, 39400-000. sizinasaes@hotmail.com

Abstract

Background: Bifid uvula is a frequently observed anomaly in the general population and can be regarded as a marker for submucous cleft palate. In this study aimed to determine the frequency of bifid uvula and submucous cleft palate and their relationship with oral clefts in a Brazilian population. *Material and methods:* We conducted a transversal, descriptive and quantitative study of 1,206 children between August 2014 and December 2015. A clinical examination of the children was conducted by means of inspection of the oral cavity with the aid of a tongue depressor and directed light. After the clinical examination in children, parents answered a questionnaire with questions about basic demographic information and their family history of oral clefts in their first-degree relatives. After application of the questionnaires, the information collected were archived in a database and analysed by the statistical program SPSS[®] version 19.0, by applying Chi-square tests. Values with $p < 0.05$ were considered statistically significant. *Results:* Of the 1,206 children included in this study, 608 (50.40%) were female and 598 (49.60%) were male ($p = 0.773$). The average age of children was 3.75 years (standard deviation ± 3.78 years) ($p = 0.000$). Of the 1,206 children studied, 6 (0.5%) presented with bifid uvula. Submucosal cleft palate was not found in any child. When the family histories of children were examined for the presence of nonsyndromic cleft lip and/or cleft palate, no first degree relatives presented with the congenital anomaly. *Conclusions:* An important limitation of our study was the size of the population studied. Our study suggests an intensification of new reviews, with broader and diverse populations, seeking to associate the occurrence of bifid uvula, submucous cleft palate and oral clefts.

Key words: Bifid uvula, Submucous cleft palate, Cleft lip, Cleft palate, Children

Introduction

Bifid uvula is a frequently observed anomaly in the general population (1). Its incidence varies according to racial groups (2). The incidence is higher in Indians and Mongols, average in Caucasians and less frequent in blacks (2,3). Bifid uvula is often regarded as a marker for submucous cleft palate although this relationship has not been fully confirmed (1,4). The bifid uvula has thus served as a tool for clinicians to detect the earliest signs of oral cleft (4).

Submucous cleft palate is a congenital malformation with specific clinical features that were first described by Calnan and are known as “Calnan’s triad” (5). The diagnostic signs of Calnan’s triad are bifid uvula, midline soft palate muscle separation with an intact mucosal surface, and a midline posterior bony palate-notching defect (6). It has an estimated prevalence of 1:1,250-1:2,500 (7). The OMIM database of Mendelian disorders lists submucous cleft palate as a clinical finding in approximately 40 distinct syndromes. Yet, in approximately 70% of cases, submucous cleft palate is an isolated finding (8).

Nonsyndromic cleft lip and/or cleft palate (NSCL/P, OMIM #119530) is the most common orofacial birth defect, occurring in 1 in 500-2,500 live births worldwide (9). In Brazil, the prevalence varies from 0.36 and 1.54 per 1,000 live births (10,11). NSCL/P is caused by a complex interplay between environmental exposures and genetic and epigenetic factors. Although in the past decade multiple genetic variants have been associated with oral clefts, providing valuable insights into its genetic aetiology, the disease-susceptibility genes identified so far only account for a small percentage of cases (9,12).

Therefore, the aim of the current study was to determine the frequency of bifid uvula and submucous cleft palate and their relationship with oral clefts in a Brazilian population.

Material and Methods:

After proper approval of the State University of Montes Claros, Minas Gerais, Brazil, Institutional Review Board, we conducted a transversal, descriptive and quantitative study of 1,206 children between August 2014 and December 2015. The children were assessed in units of health of the State University of Montes Claros. All units are Public Health Network Brazilian (Unified Health System). All of the study subjects were born in the same region of the Minas Gerais State, Brazil, and had similar social conditions.

A clinical examination of the children was conducted by means of inspection of the oral cavity with the aid of a tongue depressor and directed light. The use of light through the lantern allowed a direct view in front of the examiner (SAGS). The examination of the oral cavity aimed to verify the presence of a bifid uvula or submucous cleft palate.

After the clinical examination in children, parents answered a questionnaire with questions about basic demographic information and their family history of oral clefts in their first-degree relatives (mother, father, son, daughter, and siblings) (13). No parent declined to respond the questionnaire. The questionnaires were applied in a single session, always after the clinical examination of children. Children with congenital anomalies or syndromes were excluded from the study. This was initially performed as a pilot study.

The oral clefts were categorized, when present, into the following three groups, with the incisive foramen as a reference: (1) Cleft Lip (CL): includes complete or incomplete pre-foramen clefts, either unilateral or bilateral; (2) Cleft Lip and Palate (CLP): includes unilateral or bilateral transforamen clefts and pre- or post-foramen clefts; and (3) Cleft Palate (CP): includes all post-foramen clefts, complete, or incomplete (14).

After application of the questionnaires, the information collected were archived in a database and analysed by the statistical program SPSS[®] version 19.0, by applying Chi-square tests. Values with $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

Of the 1,206 children included in this study, 608 (50.40%) were female and 598 (49.60%) were male ($p=0.773$). The average age was 3.75 years (standard deviation \pm 3.78 years) ($p=0.000$).

There was prevalence of non-Caucasians (764 – 63.3%) *versus* Caucasians (442 – 36.7%). The ancestry of individual inhabitants of the Minas Gerais state with oral clefts was previously investigated (15,16). The average ancestry contributions to patients with oral clefts were estimated as 87.5% European, 10.7% African, and 1.8% Amerindian (15).

Of the 1,206 children studied, 6 (0.5%) presented with bifid uvula. Submucosal cleft palate was not found in any child. When the family histories of children were examined for the presence of NSCL/P, no first degree relatives presented the congenital anomaly.

Discussion

The term bifid uvula means the partial or full bifurcation of the uvula. The occurrence of bifid uvula has aroused interest because of the possibility of being considered a mild form of cleft palate or being associated with submucosal cleft palate (4,17). Discovering bifidity of the uvula, however, may not be as simple as it first appears. Mucous viscosity can hold a notched or grossly bifid uvula together, making bifidity quite difficult to identify by routine

oropharyngeal exam. Mucous viscosity can also prevent the identification of these anomalies intraoperatively, even after careful inspection and palpation (4).

Bifid uvula is apparent in 0.44%-3.3% of normal individuals (1,18). Of 1,206 children examined in the present study, 6 (0.49%) presented with bifid uvula. As studies (19-21) showed a higher incidence of cleft palate in females, it is possible to assume a higher prevalence of bifid uvula in females as well. However, in our study of 6 cases of bifid uvula found, most occurred in males (5 *versus* 1). Studies conducted by our group in the same State (Minas Gerais, Brazil), showed a predominance of cleft palate in females (21,22). There are also other studies (18,23,24) that have shown a higher occurrence of uvula bifida in males in agreement with our study.

Similar to other cases of cleft palate, submucous cleft palate shows malpositioning of the palate muscles and may result in velopharyngeal insufficiency and hypernasality (6). However, submucous cleft palate is more difficult to diagnose than other cases of cleft palate, in part because the soft and hard palates show no gap and only the uvula is bifid (6). This is in accordance with previously reported results that submucous cleft palate is often diagnosed late (25,26). One reason for late diagnosis may be a lack of alertness for obvious anatomical features of an underlying invisible cleft of the palate (25,26). During intra-oral examination, more than 90% of the patients showed a bifid uvula, which was associated with submucous cleft palate. This visual anatomical variation, however, remained undetected during screening of newborns after birth (27). Although, the presence of bifid uvula is constant for the occurrence of submucous cleft palate, in our study, of 1,206 children evaluated, no cases of submucous cleft palate were found.

Although there has been marked progress in identifying the environmental and genetic risk factors associated with oral clefts, its aetiology in most cases remains unclear (9). Studies have sought to correlate several changes with oral clefts (28). The occurrence of malignant neoplasms in relatives of patients with oral clefts (13,28) and dental anomalies (29) has been larger in patients with oral clefts. In the present study, we could not identify any cases of oral clefts in relatives of children with bifid uvula.

Although children with bifid uvula may have changes in speech, hearing and swallowing, of the 6 children with bifid uvula uncovered in our study, these changes were not observed. All of their parents were told of the presence of the uvula bifida in their children. The cooperation of doctors such as paediatricians and otorhinolaryngologists who are in contact with several infants and young children, will be vital for the identification of bifid uvula. Children in whom bifid uvula is evident upon oral examination during regular health

checkups should be examined by a specialist (6). Here, the important interactions between various health professionals, including doctors and dentists, are clearly visible.

An important limitation of our study was the size of the population studied. Our study suggests an intensification of new reviews, with broader and diverse populations, seeking to associate the occurrence of bifid uvula, submucous cleft palate and oral clefts.

Acknowledgments

This work was supported by grants from The State of Minas Gerais Research Foundation-FAPEMIG, Minas Gerais, Brazil and the National Council for Scientific and Technological Development-CNPq, Procad/Casadinho-CNPq/CAPES, Brasília, Brazil.

References

1. Shprintzen RJ, Schwartz RH, Daniller A, Hoch L. Morphologic significance of bifid uvula. *Pediatrics*. 1985;75:553-561.
2. Meskin LH, Gorlin RJ, Isaacson RJ. Abnormal morphology of the soft palate: I. The prevalence of cleft uvula. *Cleft Palate J*. 1964;35:342-346.
3. Richardson ER. Cleft uvula incidence in Negroes. *Cleft Palate J*. 1970;7:669-672.
4. Suryadevara AC, Tatum SA. Floating the uvula: an intraoperative method for detecting bifidity. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007;71:175-177.
5. Calnan J, Submucous cleft palate, *Br J Plast Surg*. 1954; 6:264-282.
6. Oji T, Sakamoto Y, Ogata H, Tamada I, Kishi K. A 25-year review of cases with submucous cleft palate. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77:1183-1185.
7. Gosain AK, Conley SF, Marks S, Larson DL. Submucous cleft-palate: Diagnostic methods and outcomes of surgical treatment. *Plast Reconstr Surg*. 1996;97:1497-1509.
8. Reiter R, Brosch S, Goebel I, Ludwig KU, Pickhard A, Hogel J, et al. A post GWAS association study of SNPs associated with cleft lip with or without cleft palate in submucous cleft palate. *Am J Med Genet Part A*. 2015;167:670-673.
9. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet*. 2011;12:167-178.

10. Martelli-Júnior H, Porto LV, Martelli DR, Bonan PR, Freitas AB, Coletta RD. Prevalence of nonsyndromic oral clefts in a reference hospital in the state of Minas Gerais, Brazil, between 2000-2005. *Braz Oral Res.* 2007;21:314-317.
11. Rodrigues K, Sena MF, Roncali AG, Ferreira MA. Prevalence of oral clefts and social factors in Brazil. *Braz Oral Res.* 2009;23:38-42.
12. Machado RA, Moreira HS, Aquino SN, Martelli-Júnior H, Almeida Reis SR, Persuhn DC, 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 Part A.* 2016;170A:536-539.
13. Martelli DR, Vieira AR, Fonseca AT, Coletta RD, Soares PB, Martelli-Júnior H. Risk of nonsyndromic cleft lip and palate in relatives of women with breast cancer. *Am J Med Genet Part A.* 2014;164A:270-271.
14. Spina V, Psillakis JM, Lapa FS, Ferreira MC. Classification of cleft lip and cleft palate. Suggested changes. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo.* 1972;27:5-6.
15. Aquino SN, Messetti AC, Bagordakis E, Martelli-Júnior H, Swerts MS, Graner E, et al. Polymorphisms in FGF12, VCL, CX43 and VAX1 in Brazilian patients with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *BMC Med Genet.* 2013;14:53.
16. Pena SD, Di Pietro G, Fuchshuber-Moraes M, Genro JP, Hutz MH, Kehdy SF, et al. The genomic ancestry of individuals from different geographical regions of Brazil is more uniform than expected. *PLoS One.* 2011;6:e17063.
17. Stal S, Hicks MJ. Classic and occult submucous cleft palates: a histopathologic analysis. *Cleft Palate Craniofac J.* 1997;35:351-358.
18. Chosack A, Eidelman E. Cleft uvula: prevalence and genetics. *Cleft Palate J.* 1978;15:163-167.
19. Gundlach KK, Maus C. Epidemiological studies on the frequency of clefts in Europe and world-wide. *J Craniomaxillofac Surg.* 2006;2:1-2.
20. Shapira Y, Lubit E, Kuftinec MM, Borell G. The distribution of clefts of the primary and secondary palates by sex, type and location. *Angle Orthod.* 1999;69:523-528.

21. Martelli DR, Bonan PR, Soares MC, Paranaíba LR, Martelli-Júnior H. Analysis of familial incidence of non-syndromic cleft lip and palate in a Brazilian population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010;15:898-901.
22. Martelli DR, Machado RA, Swerts MS, Rodrigues LA, Aquino SN, Martelli-Júnior H. Non syndromic cleft lip and palate: relationship between sex and clinical extension. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2012;78:116-120.
23. Schwartz RH, Hayden GF, Rodriguez WJ, Shprintzen RJ, Cassidy JW. The bifid uvula: is it a marker for an otitis prone child? *Laryngoscope*. 1985;95:1100-1102.
24. Rivron RP. Bifid uvula: prevalence and association in otitis media with effusion in children admitted for routine otolaryngological operations. *J Laryngol Otol*. 1989;103:249-252.
25. Reiter R, Haase S, Brosch S. Submucous cleft palate-an often late diagnosed malformation. *Laryngo rhinootologie*. 2010;89:29-33.
26. Reiter R, Brosch S, Wefel H, Schlomer G, Haase S. Submucous cleft palate: diagnosis and therapy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011;75:85-88.
27. Ten Dam E, van der Heijden P, Korsten-Meijer AG, Goorhuis-Brouwer SM, van der Laan BF. Age of diagnosis and evaluation of consequences of submucous cleft palate. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77:1019-1024.
28. Popoff DAV, Coelho MP, Martelli DRB, Saini R, Coletta RD, Martelli-Júnior H. Nonsyndromic oral clefts and risk of cancer: a systematic review. *Dentistry*. 2013;1:1-7.
29. Melo Filho MR, Nogueira dos Santos LA, Martelli DRB, Silveira MF, Esteves da Silva M, Barros LM, Coletta RD, Martelli-Júnior H. Taurodontism in patients with nonsyndromic cleft lip and palate in a Brazilian population: a case control evaluation with panoramic radiographs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015;120:744-750.

5 CONCLUSÕES

Após a realização do estudo e conforme os objetivos propostos e os resultados apresentados, concluiu-se que:

1. Não foram encontradas fissuras palatinas submucosas e/ou fissuras lábio-palatinas não síndrômicas na população estudada.
2. Não foi relatado nenhum caso de parente em 1º grau com fissura labial e/ou palatina não síndrômica.
3. Foi relatado um caso de parente em 2º grau com fissura labial e/ou palatina não síndrômica.
4. Foram encontrados seis casos de úvula bífida, sendo todos do tipo fissura parcial.
5. Houve maior ocorrência de úvula bífida nas crianças do sexo masculino.
6. Não foi possível estabelecer a relação entre úvula bífida, fissura palatina submucosa e fissura labial e/ou palatina não síndrômica por ausência de casos de fissura palatina submucosa e fissura labial e/ou palatina não síndrômica na amostra estudada.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma limitação desta pesquisa foi o fato da amostra ter sido por conveniência. O presente estudo sugere uma intensificação de novas revisões procurando associar a ocorrência de úvula bífida, fissura palatina e fissuras labio palatinas.

REFERÊNCIAS

- ALTMANN, EBC *et al.* Tratamento precoce. In: ALTMANN, EBC. *Fissuras labiopalatinas*. 4ª Ed, Carapicuíba: Pró-fono;1997.
- ANDRÉ, M *et al.* Prevalência de fissura de úvula em familiares de fissurados lábio-palatinos. *Revista Odonto*, São Bernado do Campo/SP, v. 17, n. 34, p 37-41, jul./dez. 2009.
- AQUINO, SN *et al.* Study of patients with cleft lip and palate with consanguineous parents. *Brazilian Journal Otorhinolaryngol*, v. 77, p.19-22, 2011.
- ARCE, B. *et al.* Frequência e riscos da recorrência de fissuras lábio-palatinas. *Revista Paulista de Medicina*, v.72, p.239-246, 1968.
- BASTOS, PRHO; GARDENAL, M; BOGO, D. O ajustamento social dos portadores de anomalias craniofaciais e a práxis humanista. *Rev. Arq. Int. Otorrinolaringol*, v. 12, n. 2, p. 280-288, 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Informações de Saúde. Estatísticas Vitais. 1994 – 2013. Disponível em: <http://datasus.gov.br>. Acesso em: 30 de nov de 2015.
- BETONI, VC. Fissura de palato submucosa e realizações de palatoplastia; estudo retrospectivo do HRAC/USP [monografia]. Bauru: Universidade de São Paulo; 2006.
- BILLE, C *et al.* Cancer risk in persons with oral cleft-a population-based study of 8.093 cases. *Am J Epidemiol*, v. 161, n. 11, p. 1047-55, 2005.
- BIRNBAUM, S *et al.* Further evidence for the involvement of MYH9 in the etiology of non-syndromic cleft lip with or without cleft palate. *Eur J Oral Sci*, v. 117, n. 5, p. 200 – 203. 2009.
- BRAND, R; ISSELHARD, D. *Anatomy of orofacial structures*. St. Louis: Mosby, 2003.
- BZOCH, KR. Communicative disorders related to cleft lip and palate. Lake Elsinore (CA): Pro-Ed; 1997. Introduction to the study of communicative disorders in cleft palate craniofacial anomalies; p.1-44.
- CALNAN, J. Submucous cleft palate. *Br J Plast Surg*, v. 6, n. 4, p. 264-82, 1954.
- CAPELOZZA-FILHO L. *et al.* Conceitos vigentes na etiologia das fissuras lábio-palatinas. *Rev Bras Cirurg*, v. 78, p. 233-240, 1988.
- CARDOSO, MSO; CALDAS JÚNIOR, AF; JOVINO-SILVEIRA, RC. Saúde bucal e qualidade de vida em pacientes fissurados. *J Bras Odonto-Psicol Odontol Pacientes Espec*, v. 1, p. 92-8, 2005.
- CARSTENS, M. Development of the facial midline. *J Craniofac Surg*. v. 13, p. 129-187, 2002.

CERQUEIRA, MN *et al.* Ocorrência de fissuras labiopalatais na cidade de São José dos Campos. *Rev Bras Epidemiol*, v. 8, p. 161-6, 2005.

CUERVO, R; COVARRUBIAS, L. Death is the major fate of medial edge epithelial cells and the cause of basal lamina degradation during palatogenesis. *Development*, v. 131, p. 15-24. 2004.

Di NINNO *et al.* Prevalência de fissura de palato submucosa associada à fissura labial. *Rev Soc Bras Fonoaudiol*, v. 16, n. 3, p. 304-9, 2011.

DIEWART, V; SHIOTA, K. Morphological observations in normal primary palate and cleft lip embryos in the Kyoto collection. *Teratology*. 41, p. 663-77, 1990.

DIXON, MJ *et al.* Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet*. V. 12, n. 3, p. 167-78, 2011.

DUARTE, R; LEAL, MJ. Leque das malformações congênitas associadas às fissura lábio alvéolo palatinas. *Acta Med Portuguesa*. v. 12, p.147-54, 1999.

DUDAS, M *et al.* V. Tgf-beta3-induced palatal fusion is mediated by Alk-5/Smad pathway. *Dev Biol*, v. 266, p. 96–108, 2004.

FERGUSON, CA; TUCKER, AS; SHARPE, PT. Temporospatial cell interactions regulating mandibular and maxillary arch patterning. *Development*, v. 127, n. 2, p. 403-12, 2000.

FOGH-ANDERSEN, P. *Inheritance of harelip and cleft palate*. Copenhagen: Munksgaard; 1942.

FREITAS-SILVA, DS *et al.* Estudo descritivo de fissuras lábio-palatinas relacionadas a fatores individuais, sistêmicos e sociais. *Revista Gaucha de Odontologia*, v. 56, n. 4, p. 387-391, 2008.

FREITAS, JA. Uma parceria que deu certo. Relatório de Atividades Técnicas Científicas e Financeiras. Hospital de Pesquisa e Reabilitação Lábio-Palatais. Universidade de São Paulo. Bauru; 1998.

GARDENAL, PRHOMB *et al.* Prevalência das fissuras orofaciais diagnosticadas em um serviço de referência em casos residentes no estado de Mato Grosso do Sul. *Arquivos Int. Otorrinolaringol*, v. 15, n. 2, p. 133-141, 2011.

GOMES, AC. Alongamento da Úvula. 2 ed. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 1984.

GORLIN, R; COHEN, M; HENNEKAM, R. *Syndromes of the head and neck*. 4. ed. New York: Oxford University Press; 2001.

GOSAIN, AK *et al.* Submucous cleft-palate: Diagnostic methods and outcomes of surgical treatment, *Plast Reconstr Surg* 97, 1497-1509, 1999.

GRANT, SF *et al.* A genome-wide association study identifies a locus for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate on 8q24. *J Pediatr*, v. 155, n. 6, p. 909-13, 2009.

GROSEN D *et al.* Recurrence risk for offspring of twins discordant for oral cleft: a population based cohort study of the Danish 1936-2004 cleft twin cohort. *Am J Med Genet A*, v. 152, p. 2468-74, 2010.

HERKRATH, APCQ *et al.* Parental age as a risk factor for non-syndromic oral clefts: A meta-analysis. *Journal of Dentistry*, v. 40, 2012.

HOROVITZ, DD; LIERENA, JC. JR; MATTOS, R.A. Birth defects and health strategies in Brazil: an overview. *Cad. Saúde Pública*, v. 21, n.4, p. 1055-64, jul/ago, 2005.

HUANG, CJ. Isolated uvular angioedema in a teenage boy. *Internet J Emerg Med.* v. 3, n.4, 2010.

ITO, Y; *et al.* Conditional inactivation of Tgfbr2 in cranial neural crest causes cleft palate and calvaria defects. *Dev Dis*, v. 130, p. 5269-80, 2003.

JAFFE, BF, AND DE BLANC, G.B. Cleft Palate, Cleft Lip, and Left Uvula in Navajo Indians: Incidence and Otorhinolaryngologic Problems. *Incidence*, 1970. Disponível em: <http://digital.library.pitt.edu/c/cleftpalate/pdf/e20986v07n1.28.pdf> Acesso em: 12 de dez 2015.

JIA, ZL *et al.* Association among IRF6 polymorphism, environmental factors, and nonsyndromic orofacial clefts in western china. *DNA Cell Biol.* v. 28, n. 5, p. 249-57, 2009.

JOHNSON, CY; LITTLE, J. Folate intake, markers of folate status and oral clefts: is the evidence converging? *Int J Epidemiol.* v. 37, p. 1041-58, 2008.

JUGESSUR, A; FARLIE, PG; KILPATRICK, N. The genetics of isolated orofacial clefts: from genotypes to subphenotypes. *Oral Diseases.* v. 15, n. 7, p. 437-53, 2009.

KANAAN, ZM; MAHFOUZ, R; TAOMIM, H. The prevalence of consanguineous marriages in an underserved area in Lebanon and its association with congenital anomalies. *Genet Test.* v. 12, n. 3, p. 367-72, 2008

KERNAHAN, DA. Classification of cleft lip and palate. In: KERNAHAN, DA; ROSENSTEIN, SW; DADO, DV. *Cleft lip and palate: a system of management.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1990.

KERRIGAN, J *et al.* Palatogenesis and potential mechanisms for clefting. *J R Coll Surg Edinb*, v. 45, p. 351-58, 2000.

KOCH, H.; GRZONKA, M.; KOCH, J. Cleft malformation of lip, alveolus, hard and soft palate, and nose (LAHSN)- a critical view of the terminology, the diagnosis and gradation as a basis for documentation and therapy. *Brit J Oral Maxillofac Surg* v.33, p.51-8, 1995.

KONO, D; YOUNG, L; HOLTMANN, B. The association of submucous cleft palate and clefting of the primary palate. *Cleft Palate J.* v. 18, n. 3, p. 207-9, 1981.

- KOT, M; KRUK-JEROMINI, J. Analysis of family incidence of cleft lip and/or palate. *Med Sci Monit.* V. 13, p. 231-4, 2007.
- KRIENS, O. Documentation of cleft lip, alveolus, and palate. In: BARDACH, J; MORRIS, HL. *Multidisciplinary management of cleft lip and palate.* Philadelphia: W. B. Saunders; 1990.
- LAATIKAINEN T, RANTA R. Taurodontism in twins with cleft lip and/or palate. *Eur J Oral Sci.* v. 104, p. 82-6, 1996.
- LEITE, IC; KOIFMAN, S. Oral clefts, consanguinity, parental tobacco and alcohol use: a case-control study in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz Oral Res.* V. 23, n. 1, p. 31-7, 2009.
- LETRA, A, *et al.* Novel Cleft Susceptibility Genes in Chromosome 6q. *J Dent Res.* v. 28, 2010.
- LETTIERI, J. *Human malformations and related anomalies.* New York: Oxford University Press; 1993.
- LOFFREDO, L; FREITAS, J; GRIGOLLI, A. Prevalência de fissuras orais de 1975 a 1994. *Rev Saúde Pública.* v. 35, n. 6, p. 571-5, 2001.
- LOPES, VLGS; CAIXETA, JAS. Estudo retrospectivo da prevalência de fissuras labiais e lábio-palatais no serviço de genética clínica, Unicamp. In: XIII Congresso Interno de Iniciação Científica da Unicamp. Anais; 2006 set 27-8; Campinas, Brasil. Campinas: UNICAMP; 2006. p.179
- MANGOLD, E *et al.* Genome-wide linkage scan of nonsyndromic orofacial clefting in 91 families of central European origin. *Am J Med Genet A.* v. 149A, n. 12, p. 2680-94, 2009.
- MARAZITA, ML *et al.* Genome scan, fine-mapping, and candidate gene analysis of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate reveals phenotype specific differences in linkage and association results. *Hum Hered.* v. 68, n. 3, p. 151-70, 2009.
- MARTELLI-JÚNIOR, H *et al.* Estudo epidemiológico das fissuras labiais e palatais em Alfenas - Minas Gerais - de 1986 a 1998. *RPG.* v. 13, n. 1, p. 31-35, 2006.
- MARTELLI-JÚNIOR, H *et al.* Prevalence of nonsyndromic oral clefts in a reference hospital in Minas Gerais State, between 2000-2005. *Braz Oral Res.* V. 21, p. 314-7, 2007.
- MARTELLI, DRB *et al.* Maternal and paternal age, birth order and interpregnancy interval evaluation for cleft lip palate. *Braz J Otorhinolaryngol.* v. 76, p. 107-12, 2010.
- MARTINEZ-ALVAREZ, C *et al.* Medial edge epithelial cell fate during palatal fusion. *Dev Biol.* v. 220, p. 343-57, 2000.
- MATERNA-KIRYLUK, A *et al.* Parental age as a risk factor for isolated congenital malformations in a Polish population. *Paediatr Perinat Epidemiol.* v. 23, n. 1, p. 29-40, 2009.

- MELNICK, M *et al.* Cleft lip+-cleft palate: na overview of the literature and na analysis of Danish cases Born between 1941 and 1968. *AJMG*. v. 6, n. 1, 1980.
- MENEZES, R *et al.* AXIS inhibition protein 2, orofacial clefts and a family history of cancer. *J Am Dent Assoc*. v. 140, n. 3, p. 790-810, 2009.
- MESKIN, LH; GORLIN, RJ; ISSACSON, RJ. Abnormal morphology of the soft palate: II - The genetics of cleft uvula. *Cleft Palate J* v.2, n.1, p.40-5, 1965.
- MESKIN, LH; CERVENKA, J; PRUZANSKY, S. Cleft uvula: a microform of facial clefts and its genetic basis. In: *The third conference birth defects*; 1970 June 15-19; Baltimore.
- MILI, F *et al.* Risk of childhood cancer for infants with birth defects. II. A record linkage study, Iowa, 1993-1989. *J Am Epidemiol*. v. 137, n. 5, p. 639-44, 1993.
- MINAMI T *et al.* Velopharyngeal incompetence without overt cleft palate: a collective review and experience with 98 patients. *Plast Reconstr Surg*. v. 55, p. 573-587, 1975.
- MONTANDON, EM; DUARTE, RC; FURTADO, PGC. Prevalência de doenças bucais em crianças portadores de fissuras labiopalatinas. *J Bras Odontopediatr Odontol*. v. 4, , p. 68-73, 2001.
- MOORE, KL. *Embriologia básica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993.
- MOORE, K; PERSAUD, T. *Before we are born: essentials of embryology and birth defects*. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1990.
- MOORE, KL; PERSAUD, TVN. *Embriologia Clinica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogam S.A., 1994.
- MOSS, AL; PIGGOT, RW; JONES, KJ. Submucous cleft palate: a treatable condition that is commonly missed. *Br Med J*. v. 297, n. 5, p. 85-6, 1998.
- MOSSEY, PA; LITTLE J. Epidemiology of oral cleft: an international perspective. In: WYSZYNSKI, DF. *Cleft Lip and Palate from origin to treatment*. New York: Oxford University Press. p.127-58, 2002.
- MOSSEY, PA *et al.* Cleft lip and palate. *Lancet*. v. 374, n. 9703, p. 1773-85, 2009.
- MURRAY, JC. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. *ClinGenet*. v. 61, n. 4 p. 248-56, 2002.
- MURTHY, J; BHASKARL, VKS. Current concepts in genetics of nonsyndromic clefts. *Indian J Plast Surg*. v. 42, n. 1, p. 68-81, 2009.
- NAROD, SA *et al.* Congenital anomalies and childhood cancer in B. *Greatritain*. *J Am G Humenet*. v.60, n. 4, p. 474-85, 1997.
- NATSUME, N. *et al.* Maternal risk factors in cleft lip and palate: case control study. *Br J Oral Maxillofac Surg*. v.38, p. 23-5, 2000.

NEVILLE, BW *et al.* *Patologia Oral e Maxilofacial*. 2^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.

NEVILLE, BW *et al.* *Patologia Oral e Maxilofacial*. 3^a Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009.

NINNO, CQ, GENARO, KF. Fissura de palato submucosa. *Pró-Fono*. V.10, n. 2, p. 28-33. 1998.

NISHI, M, *et al.* Congenital malformations and childhood cancer. *Med Pediatr Oncol*. v.34, n. 4, p. 250-54, 2000.

OPCS. Congenital malformation statistics. Notifications 1992 London: HMSO; 1995.
Oral. Rio de Janeiro: CEFAC, 1999.

PARANAÍBA, LMR *et al.* Técnicas cirúrgicas correntes para fissuras lábio-palatinas, em Minas Gerais, Brasil. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009.

PARANAÍBA, LM, *et al.* Cleft lip and palate: series of unusual clinical cases. *Braz J Otorhinolaryngol*. v.76, p. 649-53, 2010.

PARK, S *et al.* Cephalometric analysis in submucous cleft palate: comparison of cephalometric data obtained from submucous cleft palate patients with velopharyngeal competence and incompetence. *Cleft Palate Craniofac J*. v. 39, n. 1, p. 105-9, 2002.

PRESCOTT, NJ; WINTER, RM; MALCOLM, S. Nonsyndromic cleft lip and palate: complex genetics and environmental effects. *Ann Hum Genet*. v.65, p. 505-15, 2001.

PUHO, EH *et al.* Drug treatment during pregnancy and isolated orofacial clefts in Hungary. *Cleft Palate Craniofac J*. v. 44, n. 2, p. 194-202, 2007.

REITER R, HAASE S, BROSCHE S. Submucous cleft palate--an often late diagnosed malformation. *Laryngorhinootologie*. v. 89, n. 1, p.29-33, 2010.

RICHARDSON, E.R. Cleft uvula incidence in Negroes. *Cleft Palate J*. v.7, n.2, p.669-72, 1970.

RILEY, BM *et al.* Impaired FGF signaling contributes to cleft lip and palate. *Proc Natl Acad Sci*, v. 104, n.11, p. 4512-7, 2007.

SANDRINI, FAL *et al.* Estudo familiar de pacientes com anomalias associadas às fissuras labiopalatinas no serviço de defeitos de face da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. *Rev. Cir. Buco-Maxilo-Fac*. v. 6, n. 2, p. 57-68, 2006.

SAXÉN, I. Cleft lip and palate in Finland: parental histories, course of pregnancy and select environmental factors. *Intl J Epidemiol*. v. 3, p. 263-70, 1974.

SCHAUMANN, BF; PEAGLER, FD; GORLIN, RJ. Minor Craniofacial Anomalies among a Negro Population. *Oral surg. Oral Med*. v.29, 1970.

SÉTO-SALVIA. Genetics of cleft lip and/or palate: Association with other common anomalies. *European Journal of Medical Genetics*, v. 30, p.1-13, 2014.

SILVA, AL. Análise de genes candidatos para fissuras orais não sindrômicas em famílias com recorrência. Tese de Doutorado. Universidade Estadual Paulista. Botucatu, 2007.

SILVA, NRS; BERNARDES, VCSB. Fendas Labio Palatinas. Acervos CISPRES – Notícias e Artigos. 17/05/2007. Disponível em: http://www.cispre.com.br/acervo_detalhes.asp?Id=87

SILVA, RSS. Fissuras labiopalatinas. [Monografia] especialização em Motricidade

SIVERTSEN, A *et al.* Familial risk of oral clefts by morphological type and severity: population based cohort study of first degree relatives. *BHJ*. v. 336, p. 432-4, 2008.

SPINA, V; PSILLAKIS, J. M; LAPA, F. S; FERREIRA, M. C. Classificação das fissuras lábio-palatinas. *Rev Hosp Clin*. v. 27, p. 5-6, 1972.

SPINA, V. A proposed modification for the classification of cleft lip and palate. *Cleft Palate J*. v. 10, p. 251-2, 1973.

SURYADEVARA, AC; SHERARD, AT. Floating the uvula: An intraoperative method for detecting bifidity. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. v.71,n.1, p.175-7, 2007.

TAIOLI, E *et al.* Cleft lip and palate in family members of cancer survivors. *Cancer Investigation*. v. 15, n. 3, p. 1-5, 2010.

TAKAHARA, S; TAKIGAWA, T; SHIOTA, K. Programmed cell death is not a necessary prerequisite for fusion of the mouse palate. *Intl J Dev Biol*. v. 48, p. 39-46, 2004.

TAMBURINI, A. B. F *et al.* Risk factors associated with nonsyndromic oral clefts in a Brazilian population: a case-control study. *Rev Odontol UNESP*. v. 41, p. 203-8, 2012.

THOMASON, H. A. DIXON, M. J. Craniofacial defects and cleft lip palate. Enc. Life Sci. 2009.

THOMPSON, J. S; THOMPSON, M. W. *Genética Médica*. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1976.

TOLAROVA MM, CERVENKA J. Classification and birth prevalence of orofacial cleft. *Am J Med Genet*. v. 75, p. 42-7, 1998.

TROVISCAL LP. Fenda labial e palatina. In: Leite JCL, Comunella LN, Giugliani R. Tópicos em defeitos congênitos. Porto Alegre: UFRGS; 2002.

VERONEZ, FS.; TAVANO, LDA. Modificações psicossociais observadas pós-cirurgia ortognática em pacientes com e sem fissuras labiopalatinas. *Rev. Arq. Ciênc. Saúde*. v. 12, n. 3, p. 133-137, 2005..

VIEIRA AR, ORIOLI I. Birth order and oral clefts: a meta analysis. *Teratology*. V. 66, p. 209-216, 2002.

VIEIRA AR. Unraveling human cleft lip and palate research. *J Dent Res*.v. 87, n.2, p. 119-25 2008.

WEATHERLEY-WHITE, RC *et al.*. Submucous cleft palate. Its incidence, natural history, and indications for treatment. *Plast Reconstr Surg*. v. 49, n. 3, p. 297-304, 1972.

WHARTON, P., MOWRER, D.E. Prevalence of Cleft Uvula among School Children in Kindergarten through Grade Five. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* : v. 29, p. 10-14, 1992.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Global strategies to reduce the health care burden of craniofacial anomalies. Geneva: WHO; 2002.

WYSZYNSKI, DF *et al.* A genome-wide scan for loci predisposing to nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in two large Syrian families. *Am J Med Genet A*. v. 123A, n. 2, p. 140-7, 2003.

YAN Q, BLANTON SH, HECHT JT. Genetic causes of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Adv Otorhinolaryngol*. v. 70, p. 107-13, 2011.

ZARANTE I *et al.* Impact and risk factors of craniofacial malformations in a Colombian population. *Int J PediatrOtorhinolaryngol*. 2009.

ZHU JL *et al.* Do parents of children with congenital malformations have a higher cancer risk? A nationwide study in Denmark. *Br J Cancer*. v. 87, n. 4, p. 524-8, 2002.

APÊNDICES

Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título da pesquisa: Avaliação da Relação entre Úvula Bífida, Fissura Palatino-submucosa e Fissura Lábio-palatina Não Síndrômica

Atenção: Antes de aceitar participar ou autorizar a participação nessa pesquisa, é importante que você leia e compreenda a seguinte explicação sobre os procedimentos propostos. Essa declaração descreve o objetivo, metodologia/procedimentos, justificativa, benefícios, desconfortos e riscos e danos do estudo. Também descreve os procedimentos alternativos que estão disponíveis a você e o seu direito de sair do estudo a qualquer momento. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita sobre os resultados do estudo.

1-Objetivo: Analisar a frequência de fissuras lábio-palatinas em parentes de crianças com úvula bífida.

2-Metodologia/procedimentos: Serão aplicados questionários antes do atendimento clínico e os pacientes serão avaliadas por examinadores treinados e calibrados, que irão identificar a presença e classificar o tipo de fissura.

3-Justificativa: O desenvolvimento de estudos que busquem conhecer melhor a etiologia de doenças e agravos por meio da identificação dos fatores associados à ocorrência dos mesmos é justificado uma vez que tais resultados podem servir de subsídio para sua prevenção.

4-Benefícios: Os resultados irão proporcionar um melhor conhecimento da etiopatogenia das fissuras labiopalatais, contribuindo para a prevenção de novos casos.

5-Desconfortos e riscos: Será realizado um exame clínico da cavidade oral das crianças. Assim, este exame não oferece qualquer risco aos mesmos, porém caso haja algum incômodo ou similar, os examinadores estarão prontamente atentos e à disposição para suspensão do exame e qualquer intervenção clínica necessária para o completo bem estar dos sujeitos da pesquisa.

6-Danos: Não existem.

7-Metodologia/procedimentos alternativos disponíveis: Não existem.

8-Confidencialidade das informações: Os dados individuais não serão divulgados em nenhuma hipótese.

9-Compensação/indenização: Não se aplica.

10-Outras informações pertinentes: Não existem.

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, indicando meu consentimento para participar nesta pesquisa, até que eu decida o contrário. Receberei uma cópia assinada deste consentimento.

Nome do responsável Assinatura responsável

Data ___/___/_____

Nome da testemunha Assinatura testemunha

Data ___/___/_____

Pesquisador(a) Assinatura pesquisador(a)

Data ___/___/_____

Apêndice B – Questionário

Prezado senhor (a), com o objetivo de determinar a frequência de fissuras lábio palatinas não síndrômicas em familiares (pais, irmãos e filhos) de pacientes com úvula bífida, a Universidade Estadual de Montes Claros está realizando a pesquisa intitulada “*Avaliação da prevalência de fissuras labiopalatinas não síndrômica em parentes de crianças com úvula bífida*”.

O senhor (a) pode participar respondendo a este questionário que dura cerca de 5 minutos?


SIM () ou NÃO ()

1. Iniciais do nome da criança: _____	
2. Gênero:	0. Masculino ; 1. Feminino .
3. Data Nascimento:	Data: ____/____/____ () anos
4. Data da Entrevista:	Data: ____/____/____
5. Nacionalidade:	0. Brasileiro ; 1. Outra Nacionalidade . Qual? _____
6. Naturalidade:	0. Montes Claros ; 1. Outra Naturalidade . Qual? _____
7. Cor da pele:	0. Caucasiano ; 1. Não caucasiano .
8. Consanguinidade entre os pais?	0. Positiva ; 1. Negativa ; 55. Não sabe informar .

9. Úvula bífida?	0. Sim ; 1. Não .
10. Tem histórico de FL/PNS em 1º grau na família?	0. Sim ; 1. Não ; 55. Não sabe informar .
11. Se tem histórico positivo para FL/PNS, especifique o grau de parentesco.	0. Pai ; 1. Mãe ; 2. Irmão (a) ; 3. Filho (a) ; 55. Não sabe informar ; 99. Não se aplica .
12. Tipo de FL/PNS:	0. Fissura labial, unilateral ; 1. Fissura labial, bilateral ; 2. Fissura labiopalatina, unilateral ; 3. Fissura labiopalatina bilateral ; 4. Fissura palatina ; 55. Não sabe informar ; 99. Não se aplica .

ANEXOS

Anexo A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

<p>UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS - UNIMONTES</p> 				
<p>PARÊCER CONSULADO DO CEP</p>				
<p>DADOS DO PROJETO DE PESQUISA</p> <p>Título da Pesquisa: ANÁLISE DA PREVALÊNCIA DE FISSURAS LABIOPALATINAS NÃO SINDRÔMICAS EM PARENTES DE CRIANÇAS COM ÚVULA BÍFIDA.</p> <p>Pesquisador: Daniella Reis Barbosa Martelli</p> <p>Área Temática:</p> <p>Versão: 2</p> <p>CAAE: 36570214.0.0000.5146</p> <p>Instituição Proponente: Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES</p> <p>Patrocinador Principal: Financiamento Próprio</p>				
<p>DADOS DO PARECER</p> <p>Número do Parecer: 957.462</p> <p>Data da Relatoria: 13/03/2015</p> <p>Apresentação do Projeto:</p> <p>Trata-se de um estudo transversal, analítico e descritivo, que propõe analisar uma população de conveniência, caracterizada por livre demanda, atendida por serviço de saúde, público, no município de Montes Claros – Minas Gerais. Será realizada análise estatística. O cálculo amostral dos sujeitos do presente estudo foi estimado utilizando-se o número de pacientes atendidos pelas unidades de saúde. Para definição do tamanho amostral, considerou-se a o total da ocorrência do evento principal estudado (FL/P e UB), nível de confiança (95%) e erro amostral (5%). Inicialmente será realizado um Estudo Piloto para verificação e aferição da qualidade de entendimento e compreensão por parte dos entrevistados sobre o questionário e a figura. Cada questionário será respondido em um único momento. Após aplicação dos questionários, as informações coletadas serão arquivadas em um banco de dados e analisadas pelo programa estatístico SPSS versão 19.0, por meio da aplicação de testes de qui-quadrado</p> <p>Objetivo da Pesquisa:</p> <p>Analisar a prevalência de fissuras labiopalatinas em parentes de crianças com úvula bífida, e ainda identificar a prevalência de tipos específicos de fissura (labial unilateral; labial bilateral; lábio-palatina unilateral e bilateral e fissura palatina).</p>				
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Endereço: Av. Dr Rui Braga s/n-Camp Univers Prof Darcy Rib</td> </tr> <tr> <td>Bairro: Vila Mauricéa CEP: 39.401-089</td> </tr> <tr> <td>UF: MG Município: MONTES CLAROS</td> </tr> <tr> <td>Telefone: (38)3229-8180 Fax: (38)3229-8103 E-mail: smelocosta@gmail.com</td> </tr> </table>	Endereço: Av. Dr Rui Braga s/n-Camp Univers Prof Darcy Rib	Bairro: Vila Mauricéa CEP: 39.401-089	UF: MG Município: MONTES CLAROS	Telefone: (38)3229-8180 Fax: (38)3229-8103 E-mail: smelocosta@gmail.com
Endereço: Av. Dr Rui Braga s/n-Camp Univers Prof Darcy Rib				
Bairro: Vila Mauricéa CEP: 39.401-089				
UF: MG Município: MONTES CLAROS				
Telefone: (38)3229-8180 Fax: (38)3229-8103 E-mail: smelocosta@gmail.com				
<p><small>Página 01 de 03</small></p>				

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MONTES CLAROS -
UNIMONTES



Continuação do Parecer: 957.462

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Será realizado somente a inspeção da cavidade oral das crianças, com auxílio de abaixador de língua, com luz direcionada. Assim, este exame não oferece qualquer risco aos mesmos, porém caso haja algum incômodo ou similar, os examinadores estarão prontamente atentos e à disposição para suspensão do exame e qualquer intervenção clínica necessária para o completo bem estar dos sujeitos da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A temática é relevante e o estudo é pertinente. Os resultados irão proporcionar um melhor conhecimento da etiopatogênese das fissuras labiopalatais, contribuindo para a prevenção de novos casos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram anexados.

Recomendações:

Apresentação de relatório final por meio da plataforma Brasil, em "enviar notificação".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

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


Endereço: Av. Dr. Rui Braga s/n - Camp. Univers. Prof. Darcy Rib
Bairro: Vila Mauricéia CEP: 39.401-089
UF: MG Município: MONTES CLAROS
Telefone: (38)3229-8180 Fax: (38)3229-8103 E-mail: smelocosta@gmail.com

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MONTES CLAROS -
UNIMONTES



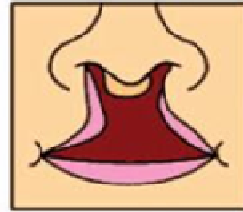
Continuação do Parecer: 957.462

MONTES CLAROS, 20 de Fevereiro de 2015

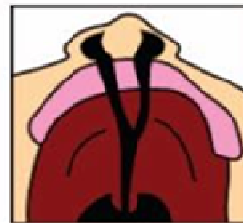
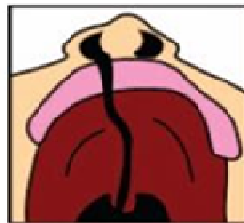

Assinado por:
SIMONE DE MELO COSTA
(Coordenador)

Endereço: Av. Dr Rui Braga s/n-Camp Univers Profª Darcy Rib
Bairro: Vila Máuricéia CEP: 39.401-089
UF: MG Município: MONTES CLAROS
Telefone: (38)3229-8180 Fax: (38)3229-8103 E-mail: smelocosta@gmail.com

Anexo B – Figura padrão para identificação das fissuras labial e/ou palatinas apresentadas nas entrevistas clínicas.



Fissura Labial Unilateral Fissura Labial Bilateral



**Fissura Labial e/ou
Palatina Unilateral**

**Fissura Labial e/ou
Palatina Bilateral**

