

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS – UNIMONTES

Paulo Henrique Pimenta de Carvalho

RELAÇÃO ENTRE GÊNERO, IDADE PATERNA E MATERNA PARA
OCORRÊNCIA DE FISSURAS LABIAIS E/OU PALATINAS
NÃO SINDRÔMICAS

Montes Claros, Minas Gerais
2015

Paulo Henrique Pimenta de Carvalho

RELAÇÃO ENTRE GÊNERO, IDADE PATERNA E MATERNA PARA
OCORRÊNCIA DE FISSURAS LABIAIS E/OU PALATINAS
NÃO SINDRÔMICAS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Cuidados Primários em Saúde – PPGCPS, da Universidade Estadual de Montes Claros – Unimontes, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Mestre em Cuidados Primários em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Hercílio Martelli Júnior

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Daniella Reis B. Martelli

Montes Claros, Minas Gerais
2015

C331r Carvalho, Paulo Henrique Pimenta de.
Relação entre gênero, idade paterna e materna para ocorrência de fissuras labiais e/ou palatinas não sindrômicas [manuscrito] / Paulo Henrique Pimenta de Carvalho. – Montes Claros, 2015.
52 f. : il.

Inclui Bibliografia.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes, Programa de Pós-Graduação em Cuidados Primários em Saúde/PPGCPS, 2015.

Orientador: Prof. Dr. Hercílio Martelli Júnior.

Coorientadora: Profa. Dra. Daniella Reis Barbosa Martelli.

1. Fissura palatina. 2. Fissura labial. 3. Idade paterna. 4. Idade materna. 5. Fatores de risco. I. Martelli Júnior, Hercílio. II. Martelli, Daniella Reis Barbosa. III. Universidade Estadual de Montes Claros. IV. Título.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS

Reitor: Professor João dos Reis Canela

Vice-reitor: Professor Antônio Alvimar de Souza

Pró-reitor de Pesquisa: Professor Vicente Ribeiro Rocha Júnior

Coordenadoria de Acompanhamento de Projetos: Karen Torres Lafetá

Coordenadoria de Iniciação Científica: Vanessa Souto Vieira

Coordenadoria de Inovação Tecnológica: Professor Dario Alves de Oliveira

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

Coordenadoria de Pós-graduação *Lato-sensu*: Karina Gisele Cevalles Viana

Coordenadoria de Pós-graduação *Stricto-sensu*: Iuri Simões Mota

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CUIDADO PRIMÁRIO EM SAÚDE

Coordenador: Prof. Dr. Antônio Prates Caldeira

Coordenadora Adjunta: Prof^ª Dr^ª Maisa Tavares de Souza Leite



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



CANDIDATO: PAULO HENRIQUE PIMENTA DE CARVALHO

TÍTULO DO TRABALHO: “Relação entre gênero, idade paterna e materna para ocorrência de fissuras labiais e/ou palatinas não sindrômicas”.

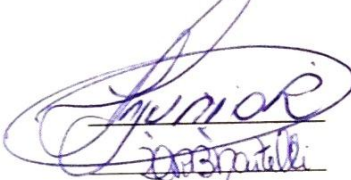
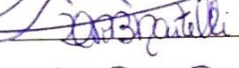

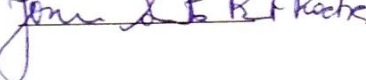
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Aspectos clínicos dos cuidados em saúde

LINHA DE PESQUISA: Clínica, diagnóstico e terapêutica das doenças

BANCA (TITULARES)

PROF. DR HERCÍLIO MARTELLI JÚNIOR - ORIENTADOR/PRESIDENTE
PROFª DRª DANIELLA REIS BARBOSA MARTELLI – COORIENTADORA
PROFª. DRª MAGNA ADACI DE QUADROS COELHO
PROFª. DRª JOSIANE SANTOS BRANT ROCHA


ASSINATURAS

BANCA (SUPLENTE)

PROFª. DRª. MÂNIA DE QUADROS COELHO PINTO
PROFª. DRª. SIBELE NASCIMENTO DE AQUINO

ASSINATURAS



APROVADO(A)

REPROVADO(A)

Dedico este trabalho primeiramente aos meus pais, Tarcísio e Cleonice, eternos mestres na profissão e na vida, que são exemplos a serem seguidos. A minha amada esposa Francine, companheira e parceira em tudo que eu faço e aos meus filhos, Henrique e Celina, pela paciência e compreensão pelas minhas ausências.

AGRADECIMENTO

Agradeço primeiramente a Deus e Nossa Senhora, pela força espiritual.

Ao meu Orientador Hercílio e sua esposa Daniella, pelo carinho, dedicação, paciência e principalmente pelos ensinamentos a mim repassados.

Aos professores do Mestrado Profissional Cuidados Primários em Saúde, pela dedicação ao ensino e ao Mestrado.

Ao Prof. Antônio Prates, idealizador e coordenador desse projeto, a confiança a mim depositada.

Às professoras da banca de qualificação, Carolina Castro e Maria Fernando, pelas importantes sugestões.

Aos professores componentes da banca examinadora da dissertação, Hercílio Martelli Júnior, Magna Adaci de Quadros Coelho, Josiane Santos Brant Rocha, Mânia de Quadros Coelho Pinto, Sibeles Nascimento de Aquino pela disponibilidade de tempo e pelas contribuições dadas a esse trabalho.

À professora Verônica pela parceria e ensinamentos.

Ao acadêmico de medicina e aluno da iniciação científica, Bruno Mendonça Almeida, pelas importantes colaborações.

À minha prima e Doutora em Letras, Ramony da Silva Reis, pelo auxílio na formatação e revisão final do trabalho.

Aos colegas do Mestrado, pela cumplicidade e parceria.

Às minhas colaboradoras, Edilene e Rita, pela dedicação ao trabalho e a minha família.

À secretária do Mestrado em Ciências da Saúde, Kátia, pelas informações prestadas e pelas orientações.

Ao prof. Paulo Mellilo, pelo auxílio na elaboração do 1º projeto de pesquisa, onde tudo começou.

À Dra. Bianca Henriques Corrêa, residente de Otorrinolaringologia no Hospital Universitário pelas importantes contribuições no início do projeto.

E finalmente, a todos que de maneira direta ou indireta colaboram nessa importante e inesquecível etapa da minha vida.

“O homem de grande experiência tem inúmeras ideias; aquele que muito aprendeu fala com sabedoria. Aquele que não tem experiência pouca coisa sabe, mas o que passou por muitas dificuldades desenvolve a prudência”.

ECLESIÁSTICO 34, 9-10.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar os fatores de risco: gênero, idade paterna e materna para a ocorrência das fissuras labiais e/ou palatinas não sindrômicas (FL/PNS). Assim, devido ao fato das fissuras labiopalatinas apresentarem uma prevalência expressiva, das mesmas apresentarem etiologia multifatorial e da escassez de estudos que investiguem a etiologia de fissuras labiopalatinas não sindrômicas, os objetivos específicos deste foram: (1) verificar a distribuição das fissuras (FP, FL, FLP) e o gênero do fissurado em relação à idade paterna, (2) verificar a distribuição das fissuras e o gênero do fissurado em relação à idade materna. Para isso realizou-se um estudo avaliando 1.346 crianças brasileiras, entre os anos de 2009 e 2013, em dois Serviços de referência, credenciado pelo Ministério da Saúde, que atua na reabilitação multiprofissional de pacientes com deformidades craniofaciais. O primeiro refere-se ao Centro Pró-Sorriso – “Centrinho” da Universidade de Alfenas, estado de Minas Gerais, vinculado ao Hospital Universitário Alzira Vellano. E o segundo Serviço está no Hospital Santo Antônio em Salvador, estado da Bahia. As variáveis foram coletadas a partir de um questionário, seguindo-se a construção de um banco de dados, utilizando o programa PASW[®] versão 19.0 (Chicago, EUA). Após análise estatística, observou-se que, a idade materna, quando analisada em três diferentes faixas etárias, não foi considerada como um fator de risco para as FL/PNS. Pacientes com FP foram analisados separadamente e não observou associação entre a idade paterna e o gênero ($p=0,728$), ou seja, o gênero feminino prevaleceu entre os pacientes com FP, independentemente da idade paterna. Em relação à idade paterna, foi observado que pais acima de 40 anos houve menor chance de ocorrência de FP, quando comparado com a FL/P. A partir destes resultados, faz-se necessários novos estudos para melhor compreensão desta importante relação entre idades materna e paterna e ocorrência de FL/PNS.

Palavras chave: Fissura palatina. Fissura labial. Idade paterna. Idade materna. Fatores de risco.

ABSTRACT

This study aimed to assess the risk factors: gender, paternal and maternal age for the occurrence of the non-syndromic cleft lip or cleft palate (NSCL/P). Thus, due to the fact that cleft lip or cleft palate is relatively prevalent, as well as multifactorial etiology, and the lack of studies that investigate the etiology of non-syndromic cleft lip or cleft palate, the specific objectives of this study were: (1) determine the distribution of clefts (CP, CL, CLP) and the gender of the cleft in relation to paternal age, (2) determine the distribution of the clefts and the gender of the proband in relation to maternal age. For this a scientific study was conducted, evaluating 1,346 Brazilian children between the years 2009 and 2013 in two Brazilian reference services, accredited by the Ministry of Health, which works in multiprofessional rehabilitation of patients with craniofacial deformities. First, at Centro Pró-Sorriso – “Centrinho” at the University of Alfenas in the state of Minas Gerais, which is linked to the Academic Hospital Alzira Vellano. Second, at the Hospital Santo Antônio in Salvador, in the state of Bahia. After statistical analysis of the database by PASW software version 19.0 (Chicago, USA), we have obtained the following results: maternal age, when analyzed in three different age groups was not considered as a risk factor for clefts. Patients with CP were analyzed separately, no association between the fathers age and the child’s gender ($p=0.728$) was observed, i.e. the female gender prevails among patients with CP, regardless of the father’s age. Regarding father’s age, it was observed that there is less chance of occurrence of CP when compared with CLP in fathers aged ≥ 40 years old ($p=0.004$). Nevertheless, additional studies involving different populations are needed to better understand the effects of maternal and paternal age as a risk factor for the occurrence of oral clefts.

Keywords: Cleft palate. Cleft lip. Paternal age. Maternal age. Risk factors.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1 Características gerais	12
2.2 Embriologia da face	13
2.3. Desenvolvimento do lábio	14
2.4 Desenvolvimento do palato	15
2.5 Etiologia e fatores de risco	16
2.6 Características clínicas e classificação das fissura labiopalatinas	18
2.7 Incidência	23
2.8 Tratamento multiprofissional	23
3 OBJETIVOS	25
3.1 Objetivo Geral	25
3.2 Objetivos Específicos	25
4 METODOLOGIA	26
5 PRODUTO CIENTÍFICO.....	27
5.1 ARTIGO: <i>Parental age as a risk factor for cleft lip and palate in Brazilian populations</i>	28
6 CONCLUSÕES.....	43
REFERÊNCIAS.....	44
ANEXO.....	49

1 INTRODUÇÃO

Dentre as anomalias congênitas as deformidades craniofaciais apresentam uma das formas mais comuns e, talvez, a mais impactante para a sociedade. Representa um importante problema de saúde pública principalmente para os indivíduos e seus familiares que apresentam essas deformidades (BIRNBAUM *et al.*, 2009). Elas estão em grupo heterogêneo de defeitos congênitos complexos, que afeta uma pequena, mas significativa parcela da população (MARTELLI-JÚNIOR *et al.*, 2007). Entre as alterações craniofaciais, as mais prevalentes são as fissuras de lábio e/ou palato não sindrômicas (FL/PNS) que são caracterizadas por áreas de descontinuidade no lábio e/ou palato (MARTELLI-JÚNIOR *et al.*, 2007; VIEIRA, 2008).

Coletivamente, as fissuras orofaciais estão entre os defeitos de nascimento mais prevalentes e conhecidos (WANTIA, 2002; SPINA *et al.*, 1972; COBOURNE, 2004). As FL/P podem ocorrer de forma isolada, não sindrômica, como fenótipo específico, ocorrendo aproximadamente em 70% dos casos. Também podem se apresentar em associações ou síndromes, o que corresponde a 30% dos casos (MARTELLI-JUNIOR *et al.*, 2006; MOSSEY, 2002).

As fissuras que ocorrem no primeiro trimestre do desenvolvimento intrauterino são resultantes de defeitos primários na fusão dos processos craniofaciais que formam o lábio, o palato primário e o secundário (MOSSEY, 2002). Assim, em decorrência dos defeitos embriológicos, as FL/P podem ser clinicamente classificadas em: fissuras do lábio (FL), fissuras do palato (FP), fissuras envolvendo lábio e palato (FLP) e fissuras raras da face (MURRAY, 2002).

A incidência das FL/PNS é de aproximadamente 1 em cada 500-2.000 nascidos vivos, variando de acordo com a localização geográfica, raça e condição socioeconômica da população estudada (MURRAY, 2002). No Brasil, os estudos quanto à incidência das FL/PNS são escassos e variam consideravelmente. De acordo com os levantamentos epidemiológicos brasileiros, a incidência de FL/PNS varia de 0,19 a 1,46 para cada 1.000 nascimentos (LOFFREDO *et al.*, 2001; MARTELLI-JÚNIOR *et al.*, 2006). Não se sabe se esta diferença epidemiológica é real ou associada a diferenças metodológicas (MARTELLI-JÚNIOR *et al.*, 2006).

A frequência de FL/P também difere de acordo com o gênero. FLP e FL são mais frequentes no gênero masculino e a FP é mais comum no gênero feminino (FONSECA, 1971; MENEZES, 1988; CAPALLOZZA, 1992). Rittler *et al.*, (2004) observaram que a frequência

de FL/P é maior no gênero feminino quando o pai possui idade superior a 40 anos (DUARTE, 1999)

Mesmo representando um defeito congênito comum, a etiopatogenia das FL/PNS permanece incerta por ser difícil determinar o exato momento e a razão precisa pela qual não houve coalescência dos processos que dão origem à face (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 (DIXON *et al.*, 2011).

A variável idade materna e paterna também tem sido considerada como fator de risco para as FL/P, embora numa meta-análise realizada por Vieira *et al.*, (2002) os resultados apresentam-se contraditórios. Cunha *et al.* (2004) em seu estudo não encontrou relação de risco entre idade materna e paterna com FL/P (CARDOSO *et al.*, 2005), o mesmo foi demonstrado por Collares *et al.* (1995) e Vieira *et al.* (2002) onde afirmaram que a idade dos pais não influencia na presença de FL/P (DUARTE, 1999; PARANAÍBA *et al.*, 2009). Já os resultados encontrados pela pesquisa do *Missouri Monthly Vital Statistics* (2000) mostraram que a idade materna avançada é um fator de risco para FL/P (CERQUEIRA, 2005). Estudo realizado por Martelli *et al.* (2010) verificaram a associação entre a idade materna e o risco aumentado para FL/P, porém, a idade paterna não foi estatisticamente significativa para a ocorrência de FL/P (CARDOSO, 1999).

Portanto, a complexa patogênese das FL/P proporciona oportunidades para identificar, analisar fatores de risco e interações ambientais e conhecer melhor variáveis que possam estar associadas com a ocorrência destas anomalias. Em decorrência da escassez de estudos envolvendo populações brasileiras com FL/PNS, esse estudo avaliou: (1) a distribuição das fissuras (FP, FL, FLP) e o gênero do fissurado em relação à idade paterna, (2) e a distribuição das fissuras e o gênero do fissurado em relação à idade materna.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Características Gerais

As primeiras evidências clínicas das FL/P são datadas no século I da era cristã em esculturas indígenas. No ano 390 d.C, na China, foi realizado o primeiro tratamento cirúrgico por um físico, o qual ficou conhecido trezentos anos após, como “doutor dos lábios” (MILLARD JR, 1976). A prevalência das fissuras foi investigada pela primeira vez no período de 1833 a 1864, por Frobellius, em um hospital de *St. Petersburg*, encontrando 118 casos entre 180.000 crianças, ou seja, 0,7 casos por mil crianças (FOGH-ANDERSEN, 1942).

A prevalência de FL/P é considerada relativamente alta em várias investigações em diferentes países (VIEIRA, 2008). Estudos em dezessete estados dos Estados Unidos mostraram a relação encontrada de 1:961 nativos (DONAHUE, 1965); em Paris foi 1:950 (PSAUMÉ, 1966); em Washington 1:543 (EMANUEL, 1973) e nas Filipinas 1:94/100 (MURRAY *et al.*, 1997).

Os estudos sobre a população brasileira são escassos, destacando-se os de Fonseca e Rezende (1971), que registraram, em São Paulo, uma relação de 1:673 nativos; Menezes (1988) encontrou, em Recife, uma relação de 1:557; Capelozza Filho e Silva Filho (1992) encontraram, em Bauru, uma relação de 1:650 nascimentos. No município de Alfenas, sul de Minas Gerais, Martelli-Júnior *et al.* (2006) relataram a ocorrência de 1,46 casos de FL/P para cada 1.000 nascimentos anuais.

As crianças com FL/P e seus familiares experimentam um significativo estresse crônico (TOBIASEN, 1990). Sugere-se que este estresse ocorra devido ao fato de ser uma alteração física na região da face, presente ao nascimento, impactante pelo desconhecimento dos pais em relação à doença e pode haver tanto uma aceitação surpreendida quanto uma recusa do neonato pela família (DUARTE e LEAL, 1999).

Em virtude da frequência com que ocorrem e dos impactos nos desenvolvimentos funcional, social e afetivo, as FL/P constituem um importante problema de saúde pública, necessitando de uma abordagem multiprofissional para o tratamento adequado. A reabilitação do paciente com FL/P inicia-se desde o nascimento da criança e persiste até a idade adulta, englobando diversos procedimentos cirúrgicos e não cirúrgicos (CARDOSO *et al.*, 2005, PARANAÍBA *et al.*, 2009). A equipe multiprofissional deve atuar de forma interdisciplinar, propiciando ao indivíduo, com deformidade facial, o necessário ajustamento à sociedade (CERQUEIRA *et al.*, 2005). Há, no Brasil, uma carência de centros multiprofissionais

especializados no tratamento das deformidades craniofaciais, a reabilitação muitas vezes ocorre de forma insatisfatória levando a um tratamento parcial ou, até mesmo, inadequado. (CARDOSO, 1999; MONLLEO *et al.*, 2009)

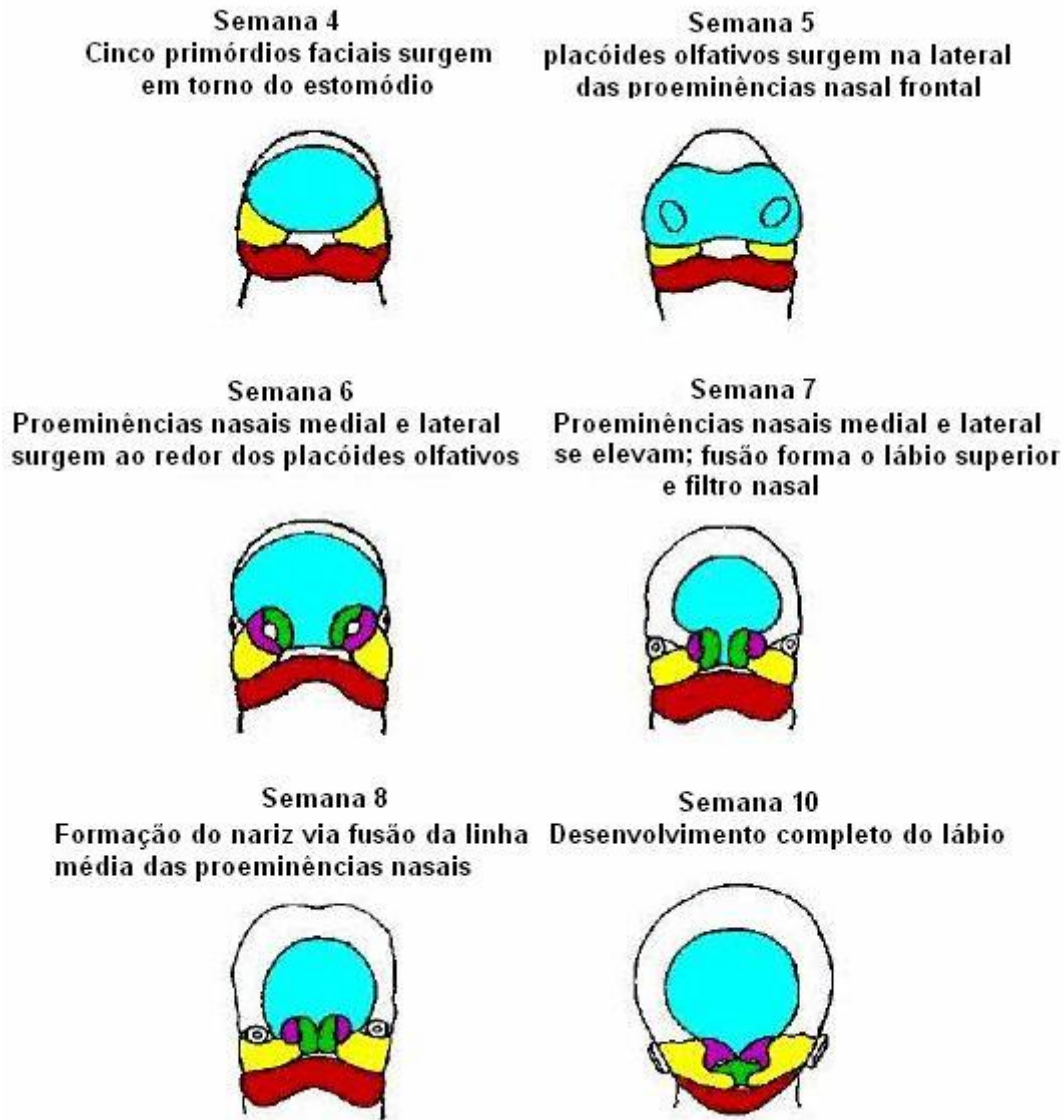
2.2 Embriologia da face

A formação embriológica do feto envolve alterações complexas e multifatoriais em várias fases do desenvolvimento embrionário e a FL/P resulta da malformação congênita decorrente de falhas no desenvolvimento ou na maturação dos processos embrionários, entre a 4ª e a 8ª semana de vida intrauterina, período em que ocorre a formação de estruturas orgânicas como cérebro, olhos, órgãos digestivos, língua e vasos sanguíneos. Por volta da 6ª semana do desenvolvimento embrionário, as estruturas faciais externas completam a fusão e as internas se completarão até o final da 8ª semana (ALTMANN, 1997; MONTADON *et al.*, 2001). A formação da face e da cavidade oral são processos complexos que envolvem o desenvolvimento de múltiplos eventos teciduais que devem se unir e se fundir de modo extremamente ordenado (NEVILLE *et al.*, 2008).

Os distúrbios ocorridos durante esses processos, assim como os distúrbios nos genes controladores desses mecanismos e/ou a inibição deles, por agentes teratogênicos podem resultar na ocorrência de FL/P. Por isso, o desenvolvimento da região orofacial depende da interação de vários fatores, incluindo diferenciação, crescimento, adesão, sinalização celular e apoptose (PRESCOTT *et al.*, 2001).

O mesênquima da face primordial surge a partir de células da crista neural, que rompem o limite ectodermálico–mesenquimal e migram para o tecido adjacente como células ectomesenquimais. A migração e a proliferação dessas células são essenciais para o desenvolvimento facial. Esses eventos biológicos de formação da face são controlados por diversos genes, como a família de genes homeobox, SHH (*sonic hedgehog*), OXT (*orthodontical*), GSC (*gosecoid*), DLX (*distalless*) e MSX (*muscle segment homeobox*). 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). Como manifestação clínica da alteração embriológica, as FL/P podem ser categorizadas em 3 grupos distintos, representados pelas FLP, FL e FP (LANGMAN, 1982). A FIGURA 1, a seguir, apresenta este processo.

Figura 1: Desenvolvimento normal das estruturas da face em humanos. As cores representam as seguintes proeminências: azul=frontonasal; amarelo=maxilares; vermelho=mandibulares; roxo=nasais laterais e verde=nasais mediais.



Fonte: Embriogênese. Disponível em: <http://www.biomed2.man.ac.uk/ugrad>. Acesso em 10 set de 2014

2.3. Desenvolvimento do lábio

Os arcos branquiais surgem em torno do estomódio ou boca primitiva durante a 4ª semana de desenvolvimento humano, a partir de cinco primórdios: uma proeminência frontonasal, duas proeminências maxilares bilaterais e duas proeminências bilaterais mandibulares (FERGUSON *et al.*, 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 médias e laterais em forma de ferradura desenvolvem-se ao redor dos placóides nasais. As saliências maxilares crescem e se aproximam uma da outra e também das saliências nasais mediais. Na 6ª e 7ª semanas gestacionais, as saliências nasais mediais fundem-se uma com a outra e com as saliências maxilares (DIEWART e SHIOTA, 1990; CARSTENS, 2002). Ao se fundirem as saliências maxilares mediais formam o 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 de desenvolvimento, 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, conforme o crescimento e o desenvolvimento da região. Essa falha pode ocorrer uni ou bilateralmente, gerando a fissura labial isolada (BRAND e ISSELHARD, 2003).

Nesse contexto, o lábio forma-se normalmente durante a 6ª e 7ª semana de desenvolvimento. Porém, uma falha na fusão do lábio pode comprometer a fusão subsequente das prateleiras palatinas (palato primário), que não se fundem completamente até a oitava ou nona semanas. Por isso, a FP é vista frequentemente com a FL.

2.4 Desenvolvimento do palato

O palato é composto por duas partes: o 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 4 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. 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. Em seguida, na 9ª semana, inicia-se a fusão desses folhetos, começando pelo meio e movendo-se, anterior e posteriormente, ao mesmo tempo. Durante esse processo, os epitélios mediais dos dois folhetos se fundem. Esse epitélio, entre os dois folhetos, desaparece dando espaço a um tecido uniforme composto por células mesenquimais (MOORE e PERSAUD, 1990; KERRIGAN *et al.*, 2000). 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 entendido (MARTINEZ-ALVAREZ *et al.*, 2000; CUERVO e COVARRUBIAS, 2004; TAKAHARA *et al.*, 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 (SAXÉN, 1974; THOMPSON e THOMPSON, 1976). Resultando assim na formação da fenda palatina isolada.

2.5 Etiologia e fatores de risco

A etiologia das FL/P é multifatorial, verificando interação entre fatores genéticos e ambientais (SPINA, 1972). Entre os fatores de risco ambientais para FL/P destacam-se o fumo, o álcool, a idade materna e paterna, os medicamentos, a ordem de paridade, o intervalo interpartal e as deficiências de ácido fólico (ZEIGER, 2002). Para Wyszynski e Beaty (1996), os fatores de risco mais bem documentados para FL/P são: exposição a drogas antiepilépticas, fumo materno e antagonistas do ácido fólico no primeiro trimestre da gravidez (EMANUEL, 1973). Entretanto, Christensen *et al.* (1999) afirmam que apesar de exposições maternas a fatores ambientais comuns, como álcool, fumo, deficiência vitamínica e intoxicação vitamínica (vitamina A) serem relatados, por alguns autores, como fatores de risco para FL/P, não apresentam resultados coincidentes (MURRAY, 1997). É importante ressaltar que o nível do ácido fólico, exposição ao tabaco e o uso do álcool são de especial interesse na etiologia das FL/PNS, uma vez que poderiam ser evitadas ou controladas pela mãe durante a gestação (EMANUEL, 1973).

A idade materna e paterna é considerada como fator de risco para diversas alterações cromossômicas, mas ainda não existe consenso se representa ou não fator de risco para FL/P. Estudo realizado na Califórnia mostrou que mulheres com mais de 39 anos apresentavam duas vezes mais risco de ter um filho com FL/P comparado a mães com idade entre 25 e 39 anos (SHAW *et al.*, 1991). Resultado semelhante foi encontrado por uma meta-análise realizada por Herkrath *et al.* (2012) sobre a idade dos pais como um fator de risco para fissuras orais não-sindrômicas, sugerindo que a chance de ter um filho com fissura labial com ou sem fissura palatina foi de 1,56 vezes maior em mães com 40 anos ou mais em comparação com as de idade entre 20 e 29 anos. A idade materna precoce não houve evidências com a ocorrência de fissuras orais. Nesse estudo foi considerada uma probabilidade de 58% maior de fissuras do palato em filhos de pais com 40 anos ou mais em comparação com aqueles de pais com idade entre 20 a 39 anos. Mães com idade entre 35 e 39 anos têm uma probabilidade maior de 20% de ter um filho com fissura palatina em comparação com as de idade de 20 e 29 anos. As mães de 40 anos ou mais esta probabilidade aumenta para 28% comparando com as de idade de 20 a 29 anos.

No estudo de Bille *et al.* (2005) foi avaliado o impacto da idade dos pais sobre a ocorrência de fissuras labial e palatina não sindrômicas na Dinamarca entre 1973 – 1996. A maior idade materna e paterna foram associadas com aumento do risco de fissura labial com ou sem fissura palatina. O risco de fissura palatina foi associado a maior idade paterna, porém não houve associação com a idade materna. Resultados parcialmente divergentes foram encontrados por Martelli-Júnior *et al.* (2010) que apesar de em uma população limitada seus resultados mostraram que a idade materna foi significativa para a ocorrência de FL/P, mas neste mesmo estudo a idade paterna não mostrou associação estatística significativa com a ocorrências de FL/P. Já Materna-Kirylyuk *et al.* (2009), avaliando a idade dos pais para malformações congênitas, encontrou uma associação positiva entre idade avançada paterna com FL/P.

Vieira *et al.* (2002) em uma meta-análise com oito estudos de base populacional com informações sobre nascidos vivos e fissuras orais, concluíram que não houve associação entre o aumento da idade materna e fissuras orais. Entretanto, na meta-análise realizada por Herkrath *et al.* (2012) evidenciou que a idade paterna e materna acima de 40 anos apresentou um risco aumentado para a ocorrência de FL/P em comparação com mães e pais com idade entre 20-39 anos. Entretanto, todos estes estudos relatam a necessidade de mais pesquisas para evidenciar ou não a associação das fissuras orais com a idade paterna e materna.

Até o momento, a literatura vigente sobre os estudos genéticos é muito pouco esclarecedora quanto à identificação e caracterização dos genes etiológicos das FL/PNS. Dentre os genes associados às FL/PNS, destacam-se: *IRF6*, *TGFA* (fator de crescimento transformante alfa), *MSX1*, *TGFB-3* (fator de crescimento transformante beta), *JAG2* (*JAGGED2*), *FGF7* (fator de crescimento de fibroblastos 7), *FGF10*, *FGF18*, *FGFR1* (receptor do fator de crescimento de fibroblasto 1), *FGFR2* e *MYH9* (*myosin, heavy chain 9, non-muscle*) (VAN DEN BOOGAARD *et al.*, 2000; RILEY *et al.*, 2007; SCAPOLI *et al.*, 2008; BIRNBAUM *et al.*, 2009; PARANAÍBA *et al.*, 2009).

2.6 Características clínicas e classificação das fissuras labiopalatinas

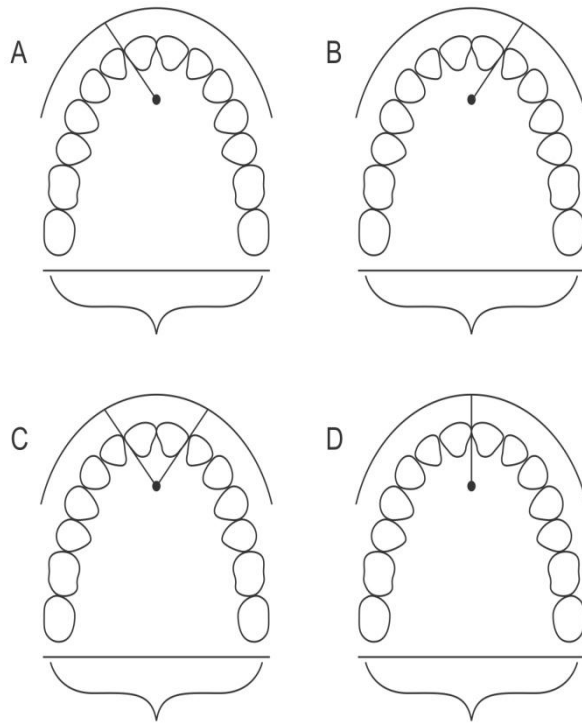
As apresentações clínicas das FL/P variam desde a fissura submucosa, a úvula bífida até FLP bilateral completa (HUANG *et al.*, 2007). Em razão das diferentes apresentações existem diversos critérios de classificações, baseando em aspectos variados tais como: características morfológicas (TOLAROVA e CERVENKA, 1998) e embrionárias (KRIENS, 1990; KERNAHAN, 1990). A partir das classificações de Davis e Ritche (1923) e Veau (1971) surgiram diversas classificações, destacando-se a de Spina *et al.* (1972) e Spina (1973), utilizada neste estudo, que possui como referência anatômica o forame incisivo, demonstrado na (Figura 2). Essa classificação mostra-se simples e prática para equipes multiprofissionais atuarem, sendo dividida em quatro diferentes categorias: **Grupo I** (Figura 3) – **FL** – fissuras pré-forame incisivo, unilateral incompleta/completa; bilateral incompleta/completa; mediana incompleta/completa; **Grupo II** (Figura 4) – **FLP** – fissuras transforame incisivo, unilateral e bilateral; **Grupo III** (Figura 5) – **FP** – fissuras pós forame incisivo, completa e incompleta e **Grupo IV** – fissuras raras da face.

Figura 2: Representação anatômica do forame incisivo.

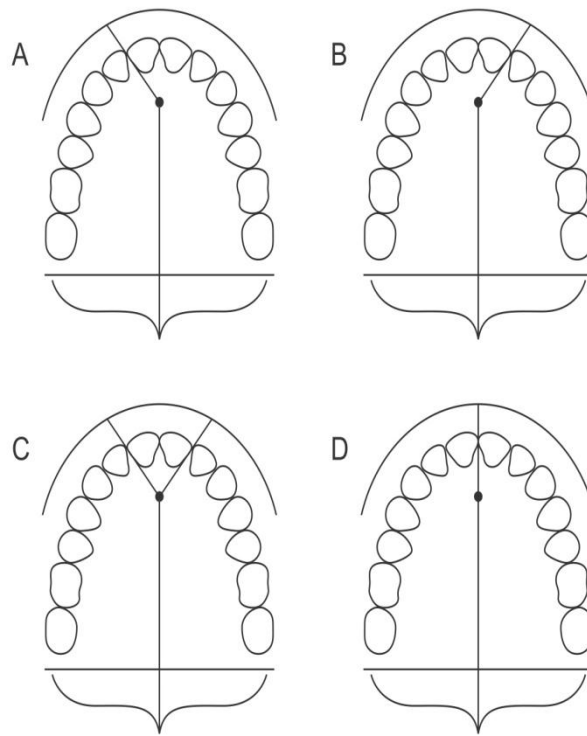


Fonte: Forame incisivo. Disponível em: <http://www.forp.usp.br/laciro/servico/forinc.htm>. Acesso em 24 ago de 2014

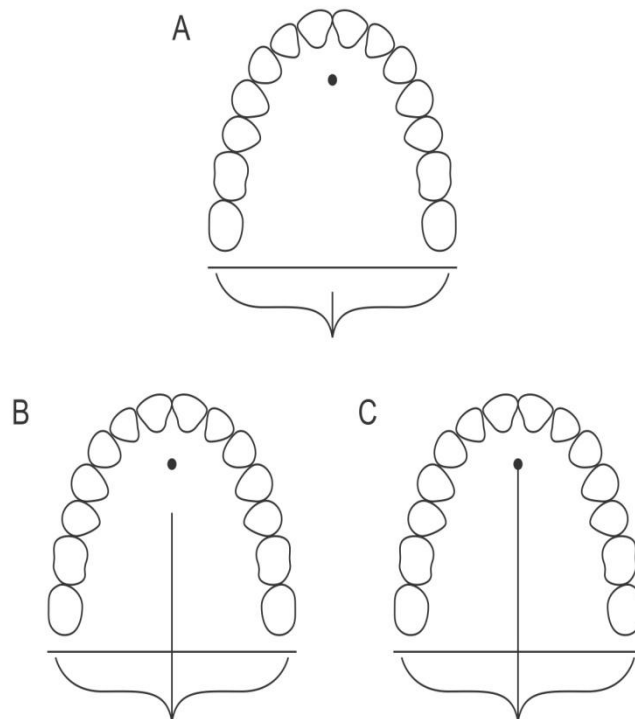
Figura 3: Grupo I



Fonte: arquivo do pesquisador

Figura 4: Grupo II

Fonte: arquivo do pesquisador

Figura 5: Grupo III

Fonte: arquivo do pesquisador

São classificadas fissuras pré-forame aquelas que atingem o lábio, uni ou bilateralmente, chamadas de incompleta, podendo chegar até ao forame incisivo, incluindo fissura do palato primário, quando, então, são denominadas completas. As fissuras pós-forame são aquelas que atingem o palato secundário, podendo atingir somente a parte mole, incompleta, como também as partes mole e dura do palato secundário, completa. As fissuras que atingem apenas a úvula também são chamadas de pós-forame. As fissuras transforame são aquelas que têm início no lábio, passam pelo forame incisivo e atingem o palato secundário. A figura 6 ilustra casos clínicos das fissuras descritas.

Além das fissuras mencionadas, existem 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. Entretanto, nos estudos que compõem essa dissertação não há presença de fissuras do grupo IV. A figura a seguir ilustra a classificação:

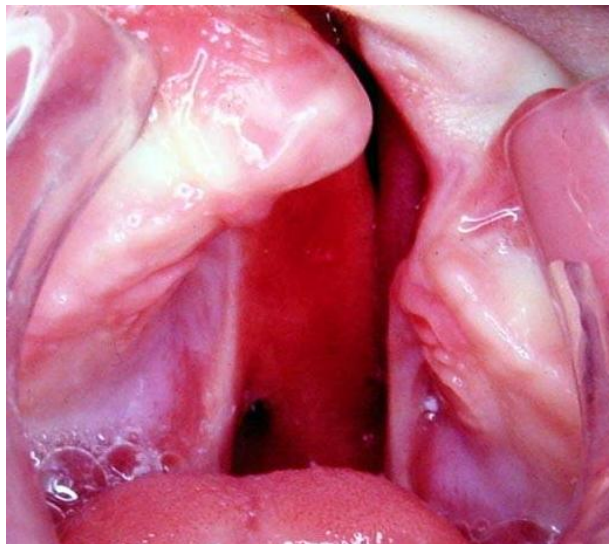
Figura 6: Tipos de fissura



A) Fissura labial



B) Fissura labial bilateral



C) Fissura lábio-palatina



D) Fissura palatina

Fonte: Arquivo do Centro Pró-Sorriso – “Centrinho”

As figuras A, B, representam o GRUPO I, a figura C representa o GRUPO II e a D, representa o GRUPO III.

2.7 Incidência

A incidência das FL/P pode sofrer várias influências, tais como: localização geográfica, raça, exposição a fatores ambientais de risco e condições socioeconômicas (MARTELLI-JUNIOR, 2007; ZEIGER, 2002). Vieira (2008) verificou uma distribuição mundial média de 1 caso para cada 700 nativos (MILLAR 1976). Martelli-Júnior *et al.* (2006) verificaram no Centro para Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, “Centrinho”, no município de Alfenas, Minas Gerais, Brasil, a incidência de 1,46 FL/P para cada 1.000 nativos. Estudos revelam que as populações asiáticas e os ancestrais dos nativos americanos possuem uma alta prevalência (1:500), as populações europeias possuem prevalência intermediária (1:1.000), e as menores taxas de prevalência são observadas em africanos e descendentes de africanos (1:2.500) (FOGH-ANDERSEN, 1942; LOFFREDO, 1997; DONAHUE, 1965). Investigações científicas ressaltam que a cada dois minutos nascem uma criança com FL/P no mundo. Diariamente, nascem 660 crianças com esse problema, sendo observados, anualmente, 235 mil novos casos de fissuras. Com o crescimento da população mundial, estimam-se um adicional de 3.200 novos casos anuais de FL/P (KOT e KRUK-JEROMINI, 2007).

2.8 Tratamento multiprofissional

A reabilitação dos pacientes com FL/P necessita de uma abordagem multidisciplinar constituída por médicos especializados em ginecologia e obstetrícia, genética, cirurgia plástica, pediatria, otorrinolaringologia, psiquiatria; cirurgiões dentistas especializados em cirurgia, ortodontia, prótese, odontopediatria; nutricionista; psicólogo; assistente social; fonoaudiólogo; enfermeiro, dentre outros profissionais. A composição da equipe dependerá do grau de complexidade das alterações apresentadas por esses pacientes. (PARANAÍBA *et al.*, 2009). No Brasil, não há um trabalho de estimativa dos custos para o tratamento de pacientes com FL/P (RIBEIRO e MOREIRA, 2005).

O aconselhamento genético deve ser realizado, a fim de orientar o paciente e sua família sobre os aspectos éticos da doença, incluindo o risco de recorrência, o diagnóstico pré-natal, as complicações, a indicação de grupos de apoio, a terapia e o prognóstico e para cada

vez mais diminuir o impacto social e psicológico que esta alteração leva ao paciente e seus familiares (RIBEIRO e MOREIRA, 2005).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar os fatores de risco: gênero, idade paterna e materna para a ocorrência das fissuras labiais e/ou palatinas não sindrômicas.

3.2 Objetivos Específicos

- Analisar a distribuição das fissuras labiais e/ou palatinas e o gênero do fissurado em relação idade paterna.
- Analisar a distribuição das fissuras labiais e/ou palatinas e o gênero do fissurado em relação idade materna.

4 METODOLOGIA

A metodologia desta dissertação encontra-se descrita no artigo científico no capítulo de “*Produto Científico*”. O artigo científico intitula-se: “*Parental age as a risk factor for cleft lip and palate in Brazilian populations*”.

A pesquisa científica foi realizada em dois Serviços de referências brasileiro, credenciado pelo Ministério da Saúde, que atuam na reabilitação multiprofissional de pacientes com deformidades craniofaciais. O primeiro, Centro Pró-Sorriso - “Centrinho” na Universidade de Alfenas, estado de Minas Gerais, está vinculado ao Hospital Universitário Alzira Vellano. E o segundo Serviço é o Hospital Santo Antônio em Salvador, Bahia. Ambos os Serviços possuem uma equipe multidisciplinar com especialistas nas diversas áreas necessárias para a assistência a pacientes com as diferentes anomalias que acometem as estruturas craniofaciais.

5 PRODUTO CIENTÍFICO

5.1 Artigo: Parental age as a risk factor for cleft lip and palate in Brazilian populations ,formatado segundo as normas para publicação no periódico *Cleft Palate–Craniofacial Journal (CPCJ)* .

5.1 ARTIGO

Parental age as a risk factor for cleft lip and palate in Brazilian populations

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to evaluate the association of environmental risk factors, particularly paternal and maternal age, with sex and type of oral cleft in newborn with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate.

Design, Participants, Setting: This study included 1,346 children with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate (NSCL/P), born between the years 2009 and 2013 and patients of two Brazilian clinics for treatment of craniofacial deformities. Parental ages were classified into the following groups: maternal age <35, 36-39, and ≥ 40 years; paternal age <39 and ≥ 40 years. In order to assess the risk factors, we used a guided questionnaire in both clinics. After deploying the questionnaires, the information was filed in a data bank and analyzed by statistical software. The data was analyzed with chi-square test and multinomial logistic regression analysis. The odds ratios were estimated with a 95% confidence interval.

Results: Of the 1,346 children included in this study, CL/P was the type of NSCL/P with highest prevalence, followed by, respectively, CL and CP. There was a greater occurrence of NSCL/P in males compared to females (55.8% *versus* 44.2%). CL/P was more common in men, while the CL and CP were more prevalent in women ($p=0.000$). No association between maternal age and clefts was observed ($p=0.747$). However, there was evidence of association between fathers aged ≥ 40 years old and NSCL/P ($p=0.031$).

Conclusions: The maternal age, when analyzed in three different ranges, was not considered as a risk factor for clefts. When patients with CL/P were analyzed separately, no association between the fathers age and the child's gender ($p=0.728$) was observed, i.e. the female gender prevails among patients with CP, regardless of the father's age. Further studies involving different populations are needed for a better understanding of the effect of maternal and paternal ages as a risk factor for the occurrence of oral clefts.

Keywords: Cleft Palate; Cleft Lip; Paternal age; Maternal age; Risk factors.

Introduction

Orofacial malformations are the most common form of congenital anomalies in the world (1). Nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate (NSCL/P) is the most common facial birth defect with lifelong distressing consequences for the patient (2). The prevalence of NSCL/P varies among different populations. It has an estimated prevalence between 0.36 and 1.54 per 1,000 live births in Brazil (3,4). The risk factors associated with NSCL/P are not completely understood, but there is a clear interaction between genetic and environmental factors in the etiology of this complex defect (5). Despite the advances in the identification of risk factors for NSCL/P, there are gaps in the existing knowledge (6).

As far as embryology is concerned, NSCL/P results from primary defects in the craniofacial fusion which forms the primary and secondary palates in the first trimester of the intrauterine development (7). These clinical fissures can be classified, having the incisive foramen as an anatomical basis, into four groups: pre-incisive foramen or cleft lip (CL), post-incisive foramen fissures or cleft palate (CP), trans-incisive foramen fissures or cleft lip and palate (CL/P), and rare facial fissures (8).

CL/P is more common in males, while CP is more common in females (9,10). Males with CL/P tend to have a more severe cleft than females and familial CL/P is often less severe than sporadic cases (9). The sex ratio of CL/P in the Caucasian population is 2:1 (male:female) (11). However, the predominance in males is lower for syndromic forms, which are defined as having other abnormalities present in addition to CL/P (12). Curiously, the frequency in females is higher when the father's age at birth is greater than 40 years (13).

To understand the developmental mechanisms underlying NSCL/P, it is essential to review a large and varied field of research (14). The environmental risk

factors for NSCL/P include maternal use of medications such as antiepileptic agents or corticosteroids, smoking and alcohol consumption during pregnancy (15), intrapartum interval (10), parity (16), folic acid deficiencies (17) and maternal and paternal age (5). However, there is no consensus on the association of parental age and NSCL/P (18).

Thus, the purpose of this study was to evaluate the association of environmental risk factors, especially paternal and maternal age, with sex and type of cleft of the newborn.

Subjects and methods

This study included 1,346 children with NSCL/P, born between the years 2009 and 2013, who visited two Brazilian clinics for treatment of craniofacial deformities. The first clinic was the Center for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies, Dental School, University of Alfenas, Minas Gerais state, which is located in the Southeast of Brazil. The second clinic was the Santo Antonio Hospital, Bahia state, which is in the Northeast region of Brazil. All patients were carefully examined and screened for the presence of associated anomalies or syndromes by a team of specialists from each center, and the clefts were classified with the incisive foramen as reference (8). Paternal ages were classified into the following groups: maternal age <35, 36-39, and ≥40 years; paternal age <39 and ≥40 years (18). Patients with congenital malformations (other than oral cleft), and history of consanguinity, were not included in this study.

The populations of the two clinics have been previously analyzed in respect to ancestry (19). In the two clinics mentioned, the treatment is exclusively done by the Brazilian Public Health System. All information was collected after approval of the

Human Research Ethics Committee of the University of Alfenas, and the Research Ethics Committee of the Santo Antonio Hospital. Informed consent was obtained from the parents or guardians of children.

In order to assess the risk factors, we used an individual instrument (guided questionnaire) in both clinics, highlighting the variables of interest to the study. After deploying the questionnaires, the information collected was filed in a data bank and analyzed by the PASW[®] version 19.0 (Chicago, EUA) statistical software. The data was analyzed with chi-square test (χ^2) and multinomial logistic regression analysis. The odds ratios (OR) were estimated with a 95% confidence interval.

Results

Of the 1,346 children included in this study, CL/P had the highest prevalence (n=750; 55.7%), followed, respectively by CL (n=338; 25.1%) and CP (n=258; 19.2%). Table 1 shows the distribution of NSCL/P according to the gender of the children. It turns out that there was a greater occurrence of NSCL/P in males compared to females (55.8% *versus* 44.2%). CL/P was more common in male, while the CL and CP were more prevalent in females ($p=0.000$).

With respect to distribution of NSCL/P according to type and maternal age (Table 2), a prevalence of mothers under the age of 35 years (92.4%) was observed, but association between maternal age and clefts ($p=0.747$) was not observed. In the table, information for 1,236 mothers is present, a distinguishably different number from the total children in the study (n=1,346). This is due to the number of adopted children or subjects without the mother's information.

Table 3 shows the distribution of NSCL/P according to type and fathers' age. It was observed that most of the men were less than 39 years old (88.5%). There was

evidence of association between fathers aged ≥ 40 years old and NSCL/P ($p=0.031$). Table 4 showed the multinomial logistic regression analysis. It turns out that the chance of occurrence of CP in relation the CL/P was 3.89 times higher ($p=0.00$) in females compared to males. The chance of CL in relation CL/P was 2.15 times higher ($p=0.00$) in females compared to males. Also, it was noted in Table 4 that there is less chance of occurrence of CP when compared with CL/P in fathers aged ≥ 40 years old ($p=0.004$). Patients with CP were analyzed separately. No association between the father's age and the gender was observed ($p=0.728$). For example, female gender prevails among patients with CP, regardless of the father's age (data not shown in the table).

Table 5 shows the distribution of the gender of patients with clefts in relation to the fathers' age and the type of cleft. Among female patients with clefts, there was an association between the father's age and the type of cleft ($p=0.003$). Among the male patients, there was no association between the father's age and the type of cleft ($p=0.092$).

Discussion

CL/P and CL are most frequent in males, and isolated CP is most typical in females across various ethnic groups. The sex ratio varies with the severity of the cleft and presence of additional malformations, number of affected siblings in the family, ethnic origin, and, possibly, paternal age (11,12). In white populations, the sex ratio for CL/P and CL is about 2:1 (male:female) (11). In Japanese populations, CL/P shows a significant male excess, but this excess is not seen for CL alone (20). In white populations, the male excess in CL/P and CL becomes more apparent with increasing severity of cleft and less apparent when more than one sibling is affected

in the family (20,21). Studies on Brazilian populations showed a predominance of CL/P, followed by isolated CL, and CP (22,23). In another study done in Brazil involving 126 patients with NSCL/P, we demonstrated a Caucasian predilection and a 1.3 ratio of males to females. Males were 2.57-fold more affected by CL/P than females. CL/P, with a prevalence of 39.68%, and CL, with a prevalence of 38.09%, were the most common anomalies, followed by CP (22.23%) (3). The findings of the present study reveal that, of the 1,346 patients with NSCL/P, the prevalence of CL/P (55.7%) was significantly higher than that of CL (25.1%) and CP (19.2%) ($p=0.000$). It turns out that there was a greater occurrence of NSCL/P in males compared to females (55.8% *versus* 44.2%) and a 1.26 ratio of males to females. When isolated CP is evaluated, the proportion of occurrence was 2.23 of female to male. There is also a female predominance with isolated CL (1.29 of female to male). However, when CL/P is assessed, the proportion of occurrence was 1.50 male to female.

With respect to maternal age as a risk factor for the occurrence of NSCL/P, we adopted the categories (maternal age <35, 36-39 and ≥ 40 years) recently cited in a meta-analysis study (18). In the present study, we found no association between maternal age and clefts ($p=0.747$). In the meta-analysis study mentioned, (18) the probability of mothers aged between 35 and 39 years having a child with cleft palate was 20% higher in comparison with those between 20 and 29 years old. For mothers aged 40 years or older, this probability was 28% higher compared to those aged between 20 and 29 years old. Mothers aged 40 years or older were 1.56 times more likely to have a newborn with cleft lip with or without palate compared to those aged between 20 and 29 years. In a previous study (2006-2008) with a limited population, we noticed that the temporal intervals from 26 to 35 years and older than 35 years had reduced risk of having CLP when compared to women with ages lower than 26

years (10). In another meta-analysis conducted by Vieira et al., (24), no general association between maternal age and CLP was reported. There was a relation between CP and women between 20 and 24 years and older than 30 years old.

It is well known that advanced paternal age (>40 years) is associated with an increased risk of different diseases, such as achondroplasia, Apert syndrome, and neurofibromatosis, and a relation with CLP is possible (24). In the meta-analysis study (18), fathers aged 40 years or more showed an increased risk of having a child with CP compared to their peers between 20 and 39 years old. An extensive study suggested predominance in females when the father is age 40 years or older (13). In a previous study (2006-2008), paternal age did not show statistically significant association with CL/P (OR: 0.7; 95% CI: 0.36-1.35) (10). In the present study, the occurrence of CP in relation the CL/P was 3.89 times higher ($p=0.00$) in females compared to males, while the chance of CL in relation CL/P was 2.15 times higher ($p=0.00$) in females compared to males (Table 4). It was also observed that there is lower a chance of CP compared with CL/P in fathers aged ≥ 40 years old ($p=0.004$). When patients with CP were analyzed separately, no association between the father's age and the child's gender ($p=0.728$) was observed. Among female patients with clefts, there was an association between the father's age and the type of cleft ($p=0.003$). Among male patients, there was no association between the father's age and the type of cleft ($p=0.092$). The variations of the results presented here need to be confronted with studies in different populations in order to better understand the influence of maternal and paternal age on the risk of occurrence of oral clefts.

Conclusion

In summary, in this paper, evaluating 1,346 Brazilian children born between the years 2009 and 2013, demonstrated a prevalence of CL/P, followed, respectively by CL and CP. In the general distribution, a greater occurrence of clefts was found in males compared to females. CL/P was more common in males, while CL and CP were more prevalent in females. The maternal age, when analyzed in three different ranges, was not considered as a risk factor for the clefts. When patients with CP were analyzed separately, no association between the fathers age and the gender ($p=0.728$) was observed. Further studies involving different populations are needed for a better understanding of the effect of maternal and paternal ages as a risk factor on the occurrence of oral clefts.

Acknowledgments

This work was supported by grants from The Minas Gerais State Research Foundation, Fapemig, Brazil, from the Program Casadinho/Procad (CNPq/Capes), and from the National Council for Scientific and Technological Development-CNPq, Brazil (HMJ).

References

1. Marazita LA. The evolution of human genetic studies of cleft lip and cleft palate. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2012;13(2):263-83.
2. Rahimov F, Jugessur A, Murray JC. Genetics of nonsyndromic orofacial clefts. *Cleft Palate Craniofac J.* 2012;49(3):73–91.
3. Martelli-Junior H, Porto LC, Martelli DRB, Bonan PR, Freitas AB, Coletta RD. Prevalence of nonsyndromic oral clefts in a reference hospital in Minas Gerais

- State, between 2000-2005. *Braz Oral Res.* 2007;21(4):314-7.
4. Rodrigues K, Sena MF, Roncalli AG, Ferreira MA. Prevalence of orofacial clefts and social factors in Brazil. *Braz Oral Res.* 2009;23(4):38-42.
 5. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty HT, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nature.* 2011;12(6):167-78.
 6. Genisca AE, Frias JL, Broussard CS. Orofacial clefts in the National Birth Defects Prevention Study, 1997-2004. *Am J Med Genet A.* 2009;149:1149-58.
 7. Meng L, Bian Z, Torensma R, Van der Hoff JW. Biological mechanisms in palatogenesis and cleft palate. *J Dent Res.* 2009;88(1):22-33.
 8. Spina V, Psillakis JM, Lapa FS, Ferreira MC. Classificação das fissuras lábio-palatinas. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo.* 1972;27(2):5-6.
 9. Fogh-Andersen P. *Inheritance of harelip and cleft palate: contribution to the elucidation of the etiology of the congenital clefts of the face 1942* [Dissertation]. Copenhagen:Busck; 1942.
 10. Martelli DRB, Cruz KM, Barros LM, Silveira M, Swerts MSO, Martelli-Júnior H. Maternal and paternal age, birth order and interpregnancy interval evaluation for cleft lip-palate. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010;76(5):107-12.
 11. Mossey PA, Little J. Epidemiology of oral clefts: an international perspective. In: Wyszynski DF, ed. *Cleft lip and palate: from origins to treatment.* New York: Oxford University Press, 2002: 127-58.
 12. Mossey P, Castillia E. Global registry and database on craniofacial anomalies. Geneva: World Health Organization, 2003.
 13. Rittler M, Lopez-Camelo J, Castilla EE. Sex ratio and associated risk factors for 50 congenital anomaly types: clues for causal heterogeneity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004;70(3):13-9.

14. Setó-Salvia N, Stainer P. Genetics of cleft lip and/or cleft palate: Association with other common anomalies. *Eur J Med Genet.* 2014;57(8):381-93.
15. Little J, Cardy A, Munger RG. Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2004;82(1):213-8.
16. Luo YL, Cheng YL, Gao XH, Tan SQ, Wang W, Chen Q. Maternal age, parity and isolated birth defects: a population-based case-control study in Shenzhen, China. *Plos One.* 2013;8(11):e81369.
17. Bufalino A, Paranaiba LMR, Aquino SN, Martelli Júnior H, Swerts MSO, Coletta RD. Maternal polymorphisms in folic acid metabolic genes are associated with nonsyndromic cleft lip and/or palate in the Brazilian population. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88(7):980–6.
18. Herkrath APCQ, Herkrath FJ, Rebelo MAB, Vettore MV. Parental age as a risk factor for non-syndromic oral clefts: a meta-analysis. *Journal of Dentistry.* 2012;40(6):3-14.
19. Aquino SN, Messeti AC, Hoshi R, Borges A, Viena CS, Reis SA et al. Analysis of Susceptibility Polymorphisms for Nonsyndromic Cleft Lip with or without Cleft Palate in the Brazilian Population. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014;100(2):36–42.
20. Fujino H, Tanaka K, Sanui Y. Genetic studies of cleft lips and cleft palate based on 2828 Japanese cases. *Kyushu J Med Sci.* 1963;14(3):317–31.
21. Niswander JD, MacLean CJ, Chung CS, Dronamraju K. Sex ratio and cleft lip with or without cleft palate. *Lancet.* 1972;2(4):858–60.
22. Martelli-Junior H, Bonan PRF, Santos RC, Barbosa DR, Swerts MSO, Coletta RD. An epidemiologic study of lip and palate clefts from a Brazilian reference hospital. *Quintessence Int.* 2008;39(5):749-52.

23. Freitas JA, Dalben GS, Santamaria M Jr, Freitas PZ. Current data on the characterization of oral clefts in Brazil. *Braz Oral Res.* 2004;18(3):128-33.
24. Vieira AR, Orioli IM, Murray JC. Maternal age and oral clefts: a reappraisal. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;94(5):530-9.

Table 1: Distribution of non syndromic cleft lip and/or palate according to type and gender (n=1,346).

	Cleft palate		Cleft lip		Cleft lip and palate	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gender						
Male	93	12.4	167	22.2	491	65.4
Female	165	27.7	171	28.8	259	43.5
Total	258		338		750	

p=0.000

Table 2: Distribution of nonsyndromic cleft lip and/or palate according to type and maternal age (n=1,236).

	Cleft palate		Cleft lip		Cleft lip and palate	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Maternal age						
(year)						
≤35	229	19.3	304	25.7	652	55.0
≥36 ≤39	14	22.2	13	20.6	36	57.1
≥40	5	14.7	11	32.4	18	52.9
Total	248		328		706	

p=0.747

Table 3: Distribution of non syndromic cleft lip and/or palate according to type and paternal age (n=1,236).

	Cleft palate		Cleft lip		Cleft lip and palate	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Paternal age (year)						
≤39	225	20.6	276	25.2	593	54.2
≥40	16	11.3	41	28.9	85	59.9
Total	241		317		678	

p=0.031

Table 4: Multinomial logistic regression analysis. Distribution of cleft lip and cleft palate according to gender and paternal age, with reference to the cleft palate and cleft lip.

	Cleft lip		Cleft palate	
	OR (IC95%)	p value	OR (IC95%)	p value
Gender				
Male	1.00		1.00	
Female	2.15 (1.64-2.82)	0.00	3.89 (2.85- 5.32)	0.00
Paternal age (year)				
≤39	1.00		1.00	
≥40	0.95 (0.64-1.43)	0.821	0.43 (0.24-0.76)	0.004

Reference to the cleft lip and palate

Tabela 5: Distribution of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in the female and male gender in relation to the age of the father and the type of cleft.

		Cleft lip and palate		Cleft lip		Cleft palate		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Paternal age (year)									
Female	≤39	180	38.5	143	30.6	145	31.0	468	100.0
	≥40	42	58.3	19	26.4	11	15.3	72	100.0
	Total	222	41.1	162	30.0	156	28.9	540	100.0
Male	≤39	413	66.0	133	21.2	80	12.8	626	100.0
	≥40	43	61.4	22	31.4	5	7.1	70	100.0
	Total	456	65.5	155	22.3	85	12.2	696	100.0
Total	≤39	593	54.2	276	25.2	225	20.6	1094	100.0
	≥40	85	59.9	41	28.9	16	11.3	142	100.0
	Total	678	54.9	317	25.6	241	19.5	1236	100.0

p=0.003 (reference to the female gender)

6 CONCLUSÕES

Após a realização do presente estudo, concluiu-se que:

- a) Houve maior prevalência da fissura lábio palatina, seguida, respectivamente, pela fissura labial e pela fissura palatina.
- b) Na distribuição geral, verificou-se maior ocorrência de fissuras no gênero masculino, em comparação com o gênero feminino.
- c) As fissuras lábio palatinas foram mais prevalentes no gênero masculino, enquanto que a fissura labial e palatina foram mais prevalentes no feminino.
- d) A idade materna não foi considerada como um fator de risco para as fissuras, mas quando analisada separadamente prevalece pacientes do gênero feminino com fissura palatina, mas não foi observada associação entre a idade dos pais e o gênero ($p=0,728$).
- e) Em relação à idade dos pais com mais de 40 anos, foi observado que há menos chance de ocorrência de fissura palatina, quando comparado com fissura lábio palatina.

REFERÊNCIAS

- ALTMANN, EBC. *Fissuras labiopalatinas*. Carapicuíba: Pró-Fono, 1997.
- BILLE, C; WINTHER, JF; BAUTZ, A; MURRAY, JC; OLSEN, J; CHRISTENSEN, K, *et al.* Cancer risk in persons with oral cleft – a population-based study of 8,093 cases. *Am J Epidemiol*, v. 161, p. 1047-1055, jun. 2005.
- BIRNBAUM, S; REUTTER, H; MENDE, M; DE ASSIS, NA; DIAZ-LACAVA, A; HERMS, 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.2, p. 200-203, Apr.2009.
- BRAND, R; ISSELHARD, D. *Anatomy of orofacial structures*. St. Louis: Mosby, 2003.
- CAPELOZZA, FL; SILVA, FOG. Fissuras labiopalatais In: Petrelli E. Ortodontia para fonoaudiologia. *Lovise*, 1992.
- CARDOSO, MSO. *A importância do tratamento integrado na reabilitação das lesões lábio-palatais, para os profissionais da cidade do Recife*. Dissertação Mestrado, Faculdade de Odontologia de Pernambuco. Camaragibe, 1999.
- CARDOSO, MSO; CALDAS JÚNIOR, A de F; JOVINO-SILVEIRA, RC. Saúde bucal e qualidade de vida em pacientes fissurados. *J Bras Odonto-Psicol Odontol Pacientes Espec.*, v. 1, p. 92-98, Jan./Mar. 2005.
- CARSTENS, M. Development of the facial midline. *J Craniofac Surg.*, v.13, p. 129-187, jan. 2002
- CERQUEIRA, MN; TEIXEIRA, SC; NARESSI, SCM; FERREIRA, APP. Ocorrência de fissuras labiopalatais na cidade de São José dos Campos. *Rev Bras Epidemiol.*, v.8, p. 161-166, Mai. 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, jan. 2004.
- COLLARES, MVM; WESTEPHALEN, ACA; COSTA, TCD; GOLDIN, JR. Fissuras lábio-palatinas: incidência e prevalência da patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Um estudo de 10 anos. *Revista AMRIGS*, v. 39, p. 183-188, Jul/Set. 1995.
- CUNHA, ECM; FONTANA, R; FONTANA, T; SILVA, WR; MOREIRA, QVP; GARCIAS, GL; ROTH, MGM. Antropometria e fatores de risco em recém-nascidos com fendas faciais. *Rev Bras Epidemiol.*, v.7, n.4, p. 417-422, Out. 2004.
- DAVIS, JS; RITCHIE, HF. Classification of congenital clefts of the lip and palate. *Dent Cosmos*, v. 65, p. 661, 1923.

DIEWART, V; SHIOTA, K. Morphological observations in normal primary palate and cleft lip embryos in the Kyoto collection. *Teratology*, v.41, p. 663-677, Jun. 1990.

DIXON, MJ; MARAZITA, ML; BEATY, HT; MURRAY, JC; Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nature*, v.12, n.6, p. 167-178, Mar. 2011.

DONAHUE; RF. Birth variables and the incidence of cleft palate. *Cleft Palate Craniofac J.*, v. 2, p. 282-290, 1965.

DUARTE, R; LEAL; MJ. Leque das malformações congênitas associadas às fissuras lábio alvéolo palatinas. *Acta Medica Portuguesa*, v.12, n. 4-6, p. 147-154, Abr. 1999.

EMANUEL, I; CULVER, BH; ERICKSON, JD. The further epidemiological differentiation cleft and palate: a population of clefts in King Country Washington, 1956-1965. *Teratology*, v. 7, p. 271-281, Mai. 1973.

FERGUSON, CA; TUCKER, AS; SHARPE, PT. Temporospatial cell interactions regulating mandibular and maxillary arch patterning. *Development*, v. 127, p. 403-412, Jan. 2000.

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

FONSECA, EP; REZENDE, JVR. Incidência das malformações do lábio e do palato. *Rev Fac Odontol São Paulo*, v.1, p. 45-58, 1971.

HERKRATH, APCQ; HERKRATH, FJ; REBELO, MAB. VETTORE, MV, *et al.* Parental age as a risk factor for non-syndromic oral clefts: a meta-analysis. *Journal of Dentistry*, v.40 n.6, p. 3-14, Jan. 2012.

HUANG, JJ; HOU, JW; TAN, YC; CHEN, KT; LO, LJ; CHEN, YR. Van der Woude Syndrome: Clinical Presentation in 64 Patients. *Cleft Palate Craniofac J*, v. 44, p. 649-652, Nov. 2007.

ITO, Y; YEO, JY; CHYTIL, A; HAN, J; BRINGAS, P; NAKAJIMA, A. Conditional inactivation of Tgfbr2 in cranial neural crest causes cleft palate and calvaria defects. *Dev Dis.*, v.130, p. 5269-5280, Nov. 2003.

JONES, KL. *Padrões Reconhecíveis de Malformações Congênitas*. 5.Ed. São Paulo: Editora Manole Ltda, 1998.

KERNAHAN, DA. Classification of cleft lip and palate. In: Kernahan DA; Rosenstein SW; Dado DV. (Eds.). *Cleft lip and palate: a system of management*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1990.

KERRIGAN, J; MANSELL, J; SENGUPTA, A; BROWN, N; SANDY, J. Palatogenesis and potential mechanisms for clefting. *J R Coll Surg Edinb*, v. 45, p. 351-358, Dez. 2000.

KRIENS O. Documentation of cleft lip, alveolus, and palate. In: Bardach J; Morris HL. (Ed). *Multidisciplinary management of cleft lip and palate*. Philadelphia: W. B. Saunders, 1990.

KOT, M; KRUK-JEROMINI, J. Analysis of family incidence of cleft lip and/or palate. *Med Sci Monit*, v.13, p. 231-234, Mai. 2007.

LANGMAN, J. *Abrégè d'Embriologie Medical*. Masson: Montreal, 1982.

LOFFREDO, LCM; SOUZA, JMP; FREITAS, JAS; MOSSEY, PA. Oral clefts and vitamin supplementation. *Cleft Palate Craniofac J*, v.38, p. 76-83,....2001.

MISSOURI Monthly Vital Statistics. *Missouri Department Health*. Center for Helth information Management and Epidemiology Jefferson City, Missouri, p. 34-41, 2000.

MARTELLI-JUNIOR, H; CHAVES, MR; SWERTS, MSM; MIRANDA, RT; BONAN, PRF; COLETTA, RD. Clinical and Genetic Feactures of Van der Woude Syndrome in Two Large Families in Brazil. *Cleft Palate Craniofac J.*, v. 44, p.33-37, Mai. 2006.

MARTELLI-JÚNIOR, H; PORTO, LC; MARTELLI, DRB; BONAN, PR; FREITAS, AB. COLETTA, RD. Prevalence of nonsyndromic oral clefts in a reference hospital in Minas Gerais State, between 2000-2005. *Brazilian Oral Research*, v. 21, p. 314-7, 2007.

MARTELLI, DRB; CRUZ, KM; BARROS, LM; SILVEIRA, M; SWERTS, MSO; MARTELLI-JÚNIOR, H. Maternal and paternal age, birth order and interpregnancy interval evaluation for cleft lip-palate. *Braz J Otorhinolaryngol*, v. 76, n.1, p. 107-12, Jan/Fev. 2010.

MARTINEZ-ALVAREZ, C; TUDELA, C; PEREZ-MIGUELSANZ, J; O'KANE, S; PUERTA, J. Ferguson M. Medial edge epithelial cell fate during palatal fusion. *Dev Biol*, v. 220, p. 343-357, Abr. 2000.

MATERNA-KIRYLUK, A, *et al*. Parental ageas a risk facto for isolated congenital malformations in a polish population. *Pediatric and perinatal epidemiology*, v. 23, n.1, p.29-40, Jan. 2009.

MENEZES, VA. Aspectos epidemiológicos das malformações congênitas labiopalatais, no estado de Pernambuco. *Camaragibe*, 1988.

MILLARD-JR, R. *Cleft Craft: the evolution of its surgery*. I. the unilateral defonnity. Boston: Littie, Browand company, 1976.

MONLLEO, IL; MOSSEY, PA; GIL-DA-SILVA-LOPES, VL. Evaluation of craniofacial care outside the Brazilian reference network for craniofacial treatment. *Cleft Palate Craniofacial J.*, v. 46, p. 204-211, Mar. 2009.

MONTANDON, EM; DUARTE, RC; FURTADO, PGC. Prevalência de doenças bucais em crianças portadoras de fissuras labiopalatinas. *J Bras Odontopediatr Odontol Bebê*, v.4, p. 68-73, Jan/Fev. 2001.

MOORE, K. Persaud T. *Before we are born: essentials of embryology and birth defects*. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1990.

MOORE, KL. *Embriologia básica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993.

MOSSEY, P; LITTLE, J. Epidemiology of oral clefts: an international perspective. In: Wyszynski DF. *Cleft lip and palate: from origin to treatment*. New York: Oxford University Press, 2002.

MURRAY, JC; DAACK-HIRSCH, S; BUETOW, KH; MUNGER, R; ESPINA, L; Aglinawan, N, *et al* . Clinical and epidemiological studies of cleft lip and palate in the Philippines. *Cleft Palate Craniofac J.*, v.34, p. 7-10, Jan. 1997.

MURRAY, JC, *et al*. Mutations in IRF6 cause Van der Woude and Popliteal pterygium syndromes. *Nat Genet*, v.32, p. 285-289, 2002.

NEVILLE, BW; DANM, DD; ALLEN, CM; BOUQUOT, JE. *Patologia Oral e Maxilofacial*. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

PRESCOTT, NJ; WINTER, RM; MALCOLM, S. Nonsyndromic cleft lip and palate: complex genetics and environmental effects. *Ann Hum Genet*, v. 65, p. 505-515, Nov. 2001.

PARANAÍBA, LMR; ALMEIDA, H; BARROS, LM; MARTELLI, DRB; ORSI-JÚNIOR, JD; MARTELLI-JÚNIOR, H. Técnicas cirúrgicas correntes para fissuras lábio-palatinas, em Minas Gerais, Brasil. *Rev Bras Otorrinolaringol*, v.75, n.6, Nov./Dez. 2009.

PSAUMÉ, J. *Le traitement du bec-de-lievre*. Paris: Mason, 1966.

RIBEIRO, EM; MOREIRA, ASCG. Atualização sobre o tratamento multidisciplinar das fissuras labiais e palatinas. *RBPS*, v.18, n.1, p. 31-40, 2005

RILEY, BM; SCHULTZ, RE; COOPER, ME; GOLDSTEIN-MCHENRY, T; DAACK-HIRSCH, S; LEE KT, *et al*. A genome-wide linkage scan for cleft lip and cleft palate identifies a novel locus on 8p11-23. *Am J Med Genet A.*, v. 143, p. 846-852, 2007.

RITTLER, M; LOPEZ-CAMELO, J; CASTILLA, EE. Sex ratio and associated risk factors for 50 congenital anomaly types: clues for causal heterogeneity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, v.70, n.3, p. 13–19, Jan. 2004.

SHAW, GM; CROEN, LA; CURY, CJ. Isolated oral cleft malformations: associations with maternal age and infant characteristics in a California population. *Teratology*, v.43, n.2, p.225-8, Mar. 1991.

SAXÉN, I. Cleft lip and palate in Finland: parental histories, course of pregnancy and select environmental factors. *Int J Epidemiol*, v.3, p. 263-270, Abr. 1974.

SCAPOLI, L; MARTINELLI, M; ARLOTTI, M; PALMIERI, A; MASIERO, E; PEZETTI, F; *et al*. Genes causing clefting syndromes as candidates for non-syndromic cleft lip with or without cleft palate: a family-based association study. *Eur J Oral Sci*, v.116 p. 507-511, Dez. 2008.

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

SPINA, V; PSILLAKIS, JM; LAPA, FS; FERREIRA, MC. Classificação das fissuras lábio-palatinas. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo*, v. 27, n.2, p. 5-6, 1972.

SPINA, V. A proposed modification for the classification of cleft lip and palate. *Cleft Palate J*, v. 10, p. 251-252, 1973.

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

THOMPSON, JS; THOMPSON, MW. *Genética Médica*. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1976.

TOLAROVÁ, MM; CERVENKA, J. Classification and birth prevalence of orofacial clefts. *Am J Med Genet*, v.75, n.2, p. 126-37, Jan. 1998.

VAN DEN BOOGAARD, MJH; DORLAND, M; BEEMER, FA; VAN AMSTEL, HKP. MSX1 mutation is associated with orofacial clefting and tooth agenesis in humans. *Nat Genet*, v. 24, p. 342-343, Abr. 2000.

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

VIEIRA, AR; ORIOLI, IM; MURRAY, JC. Maternal age and oral clefts: a reappraisal. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, v. 94, n.5, p. 530-5, Nov. 2002.

VEAU, V. Classification of cleft lip and palate. In: *Cleft lip and palate: surgical dental and speech aspects*. Little & Brown, p. 13:66, 1971.

WYSZYNSKI, DF; BEATY, TH. Review of the role of potencial teratogens in the origino f human nonsyndromic oral clefts. *Teratology*, v.53, n.5, p. 309-17, Mai. 1996.

ZEIGER, JS; BEATY, TH. Is there a relationship between risk factors for oral clefts? *Teratology*, v.66, n.5, p.201-272, Nov. 2002.

ANEXO

ANEXO A- Parecer do Comitê de Ética

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MONTES CLAROS -
UNIMONTES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação dos fatores de risco, gênero, idade paterna, idade materna, para ocorrência de fissuras labiais e/ou palatinas não sindrômicas.

Pesquisador: Daniella Reis Barbosa Martelli

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 31687914.5.0000.5146

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 677.069

Data da Relatoria: 05/06/2014

Apresentação do Projeto:

Fissuras de lábio e/ou palato não sindrômicas (FL/PNS) representam um dos mais comuns defeitos congênitos e possuem etiologia complexa e multifatorial, incluindo fatores genéticos e ambientais. Entre os fatores ambientais estão os medicamentos, o tabaco, o álcool, a deficiência de ácido fólico, a idade materna e paterna, a ordem de paridade, o intervalo interpartal, além de outros fatores que também têm sido relacionados com as

fissuras labiopalatinas (FL/P). Trata-se de um estudo transversal, a ser realizado com pacientes portadores de FL/P, não sindrômicos, que se encontram em tratamento e/ou acompanhamento no Centro Pró-Sorriso (Centrinho) da Unifenas, no sul do Estado de Minas Gerais. O Centro Pró-Sorriso embora atue nas deformidades crânio-facial, apresenta amplo domínio de FL/P. A coleta de dados será realizada por meio de questionário semi-estruturado, elaborado e validado para essa investigação científica, aplicado aos pais ou responsáveis dos pacientes em tratamento e/ou acompanhamento no Centrinho.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os fatores gênero, idade paterna, idade materna para a ocorrência das fissuras labiais e/ou palatinas não sindrômicas.

Endereço: Av. Dr Rui Braga s/n-Camp Univers Profº 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

Continuação do Parecer: 677.069

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Desconfortos: para participação no estudo o sujeito da pesquisa deverá dispor de um tempo para responder ao questionário.

Benefícios: Conhecendo os fatores de risco é possível pensar estratégias para prevenção e diagnóstico precoce das FL/P. Estudos na área da prevenção são de relevância para o sistema público de saúde, visto que o custeio com estratégias e campanhas para prevenção e diagnóstico precoce é muito menor que aquele utilizado no tratamento das doenças, como internação, cirurgias, medicação entre outros.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante na investigação de fatores relacionados com a fissura de lábio e/ou palato não sindrômicas (FL/PNS).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

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: 677.069

MONTES CLAROS, 06 de Junho de 2014

Assinado por:
SIMONE DE MELO COSTA
(Coordenador)

Endereço: Av. Dr Rui Braga s/n-Camp Univers Profº 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