



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

SAMÁRIO CINTRA MARANHÃO

**ANÁLISE CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DAS FISSURAS
LÁBIO-PALATINAS NO ESTADO DA BAHIA**

SALVADOR

2014

SAMÁRIO CINTRA MARANHÃO

**ANÁLISE CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DAS FISSURAS
LÁBIO-PALATINAS NO ESTADO DA BAHIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Odontologia, área de concentração em Estomatologia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a. Alena R. A. P. Medrado

SALVADOR

2014

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: MARANHÃO, Samário Cintra
Título: Análise clínico-epidemiológica das fissuras lábio-palatinas no Estado da Bahia.

Dissertação apresentada à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Aprovado em: 03/06/2014

Banca Examinadora

Profa. Dra.: Sílvia Regina de Almeida Reis
Titulação: Doutora em Patologia Humana
Instituição: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Prof. Dr.: Hercílio Martelli Junior
Titulação: Doutor em Estomatopatologia
Instituição: Universidade Estadual de Montes Claros

Profa. Dra.: Maria Cristina Teixeira Cangussu
Titulação: Doutora em Saúde Pública
Instituição: Universidade Federal da Bahia

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Universidade Estadual de Campinas

Obras Sociais de Irmã Dulce

À minha esposa Mayara, minha inspiração
À minha mãe, por toda a sua luta e pelo amor incondicional
A meu pai, que desde cedo me inculcou o amor à ciência e à cultura

AGRADECIMENTOS

A Deus

Às minhas queridas irmãs, pelo carinho e por estarem sempre presentes em minha vida.

À Profa. Dra. Alena R. A. P. Medrado, pela paciência e disponibilidade.

À Profa. Dra. Sílvia Regina de Almeida Reis, pela disponibilidade e atenção maternal.

Ao Prof. Dr. Antônio Fernando Pereira Falcão, pelo estímulo dado com o seu exemplo de postura e conhecimento científico.

Ao Prof. Ms. Carlos Elias de Freitas, por ter me aberto as portas para o mundo da Cirurgia Bucomaxilofacial, pelos seus preciosos ensinamentos, amizade e pela colaboração neste trabalho.

Ao Prof. Dr. Miguel Gustavo Setúbal Andrade, pelos seus conselhos de amigo e professor.

À colega Jamile Sá, por toda a ajuda durante o curso, feliz convivência e amizade.

À graduanda Letícia Telles, pela grande colaboração na coleta de dados.

Aos meus queridos colegas do curso de Mestrado Profissionalizante em Odontologia, Antônio Lucindo, Bárbara Cotrim, Bruno Peixoto, Luciana Oliveira e Paula Brandão, que se tornaram grandes amigos, agradeço pela convivência e companheirismo.

Ao Centrinho das Obras Sociais Irmã Dulce, especialmente a Maria Luiza Marques, pela imprescindível parceria e cordialidade durante a realização deste projeto.

Aos funcionários do Centrinho, especialmente à Roseli, Ilzanete, Nilvânia e Leidiane pela prontidão e ajuda prestada durante a execução deste trabalho.

Ao Hospital Esaú Matos, pela colaboração inestimável com esta pesquisa.

“O essencial é invisível aos olhos”

Antoine de Saint-Exupéry

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DNA: Desoxyribonucleic Acid (Ácido desoxirribonucleico)
EBMSP: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
FLP: Fissura labialpalatina
FL: Fissura labial
FL/P: Fissura labial e/ou palatina
FL/PNS: Fissura labial e/ou palatina não sindrômica
FP: Fissura Palatina
OR: Odds ratio (Risco de recorrência)
IC: Intervalo de Confiança
N: Número
OSID: Obras sociais Irmã Dulce
SESAB: Secretaria Estadual de Saúde da Bahia
SNP: Single nucleotide polymorphisms (Polimorfismos de único nucleotídeo)
EUA: Estados Unidos da América

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	42
Tabela 2	44
Tabela 3	45
Tabela 4	46
Tabela 5	48
Tabela 6	49
Tabela 7	50
Tabela 8	51

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	22
Gráfico 2	40

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.....	41
----------------------	-----------

SUMÁRIO

MANUSCRITO I	13
RESUMO	14
ABSTRACT	15
1. INTRODUÇÃO	16
2. REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1. Deficiências Nutricionais	18
2.2. Fatores Genéticos	19
2.3. Etnia	20
2.4. Alcoolismo	22
2.5. Tabagismo	23
2.6. Fármacos	23
3. FENDAS LABIAIS/PALATINAS NÃO SINDRÔMICAS, A REALIDADE BRASILEIRA E BAHIANA	24
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
REFERÊNCIAS	27
MANUSCRITO II	34
RESUMO	35
ABSTRACT	36
5. INTRODUÇÃO	37
6. MATERIAIS E MÉTODOS	38
6.1. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	38
6.2. Tipo de estudo e estratégia da coleta de dados	38
6.3. Análise estatística	39
7. RESULTADOS	39
8. DISCUSSÃO	51
CONCLUSÕES	57
REFERÊNCIAS	59
ANEXOS	65

MANUSCRITO I

**ETIOLOGIA DAS FISSURAS LABIO-PALATINAS:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática dos aspectos etiológicos relacionados ao desenvolvimento das fissuras labio-palatinas. A etiologia desta anomalia é considerada multifatorial, com fortes evidências da interferência de fatores genéticos e ambientais. O completo entendimento deste conjunto de fatores é fundamental para o desenvolvimento de novos estudos que objetivem relacionar o desenvolvimento das fissuras com as suas condicionantes. Foi feito um levantamento nas bases Bireme e Lilacs com as palavras-chave fenda labial, etiologia das fissuras e anormalidades congênitas nos anos de 2012 e 2013. Foram selecionados 59 artigos, que foram revisados e referenciados nos seus aspectos mais relevantes. A posse deste conhecimento permitirá, *a posteriori*, o entendimento de dados coletados e o desenvolvimento de estratégias de intervenção com finalidade preventiva.

Palavras-chave: Fenda labial. Anormalidades congênitas. Etiologia das fissuras.

ABSTRACT

The aim of this study was to perform a systematic review of etiological aspects related to the development of cleft lip and palate. The etiology of this anomaly is considered multifactorial, with strong evidence of interference of genetic and environmental factors. The complete understanding of this set of factors is important to the development of new studies that aim to relate the development of clefts with their causes. A survey was done at LILACS and BIREME with the keywords cleft lip, congenital abnormalities and etiology of clefts in the years 2012 and 2013. Fifty-nine articles were selected, which were reviewed and referenced in its most relevant aspects. This knowledge will allow the understanding of the collected data and development of intervention strategies for primary prevention.

Key-words: Cleft lip. Congenital abnormalities. Etiology of clefts.

1. INTRODUÇÃO

As fissuras lábio-palatinas (FL/P) são defeitos congênitos comuns em humanos que podem ocorrer como característica de uma síndrome ou como consequência de alterações cromossômicas causadas por fatores ambientais como a exposição materna a determinados agentes teratogênicos durante a gestação. A maioria das fissuras ocorre como fenômeno isolado, sem qualquer outra anomalia orgânica associada¹.

As FL/P são divididas em três grupos principais: fissura labial isolada (FL), fissura labial com fissura palatina (FLP) e fissura palatina isolada (FP). Evidências embriológicas e epidemiológicas demonstraram que as fendas palatinas isoladas constituem uma entidade distinta das FLs e FLPs, que são consideradas variantes do mesmo defeito e classificadas como um único grupo, designado FL/P². Contudo, estudos recentes de genética molecular não sugerem o agrupamento das FLs e FLPs em um único grupo^{3,4,5}. A prevalência das fissuras labiais/palatinas não sindrômicas (FL/PNS) é de 1 a cada 500 a 2000 nativos na população mundial, dependendo da origem geográfica, etnia, gênero e padrão socioeconômico da população estudada^{5,6,7}. Populações asiáticas e ameríndias apresentam as maiores prevalências de FL/PNS, estando os caucasianos em posição intermediária e os africanos e seus descendentes, os menos acometidos^{5,8}. A prevalência entre os latino-americanos é menor do que em americanos caucasianos, mas ainda é superior àquela descrita entre os afroamericanos⁷.

A existência de um componente hereditário associado ao desenvolvimento das FL/PNS, foi primeiramente observada em 1946, por Fogh-Andersen⁹. Contudo, fatores ambientais também podem estar associados. Assim, as fissuras possuem uma etiologia considerada multifatorial, com alta taxa de recorrência familiar^{8,10}.

Em relação à distribuição na população, FL e FLP têm maior incidência do que as FP, sendo que os homens são duplamente mais afetados do que as mulheres. Para as FP, esta relação é de 0,73:1⁷. Ainda, considerando a localização da lesão, o lado esquerdo da maxila é mais acometido do que o direito (2:1)⁷. No Brasil, num estudo publicado em 2001, Loffredo¹¹ e colaboradores observaram uma prevalência de 0,19 casos de fissuras orofaciais para cada 1000 nascidos vivos, numa análise que durou 20 anos no Hospital para Reabilitação de

Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (Centrinho), Bauru-SP. Estudo posterior realizado neste mesmo centro encontrou uma maior frequência das FLP (37,1%) do que as outras

variantes, além de um predomínio do gênero masculino, tendo sido as mulheres mais afetadas quando se considerou as FP isoladas¹². Coletta e cols¹³ analisaram a prevalência de FL/PNS no Centro para Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de Alfenas, Alfenas-MG. Este estudo, concluído em 2006, que levou em consideração o número de nascidos vivos com e sem FL/PNS na região sul do Estado de Minas Gerais, obteve prevalência de 1,46 casos de FL/PNS para cada 1.000 nativos, com uma maior frequência em crianças caucasianas do gênero masculino¹⁴. Outro trabalho, realizado pelo mesmo grupo e publicado em 2007, observou maior frequência de FLP (39,68%), seguida por FL (38,09%) e FP (22,23%)¹⁵. Esta pesquisa também demonstrou que a relação entre homens e mulheres foi de 1,3:1, sendo os homens 2,57 vezes mais atingidos por FLP do que as mulheres. As FL unilaterais foram mais frequentes que as bilaterais¹⁵. Um estudo conduzido no município de Campos dos Goyatazes-RJ encontrou uma prevalência similar àquela observada no sul do estado de Minas Gerais, demonstrando uma incidência de 1,35 casos de FL/PNS para cada 1.000 nativos¹⁶. Em 2009, Rodrigues e Cols¹⁷ relataram 5.764 novos casos de fissuras orofaciais em várias regiões do Brasil e encontraram uma prevalência estimada de 0,36/1.000 casos em um período de 5 anos, com uma proporção de 1,6 homens para cada mulher.

O objetivo do presente trabalho é compilar estudos que avaliaram aspectos epidemiológicos das FL/PNS em diferentes populações, sedimentando o conhecimento sobre este tema e possibilitando uma análise dos aspectos mais importantes a serem estudados. Foi feito um levantamento nas bases Bireme e Lilacs com as palavras-chave fenda labial, etiologia das fissuras e anormalidades congênitas nos anos de 2012 e 2013. Tal conhecimento permitirá a seleção, dentre as variáveis envolvidas, daquelas reconhecidas como mais importantes a serem analisadas e relacionadas à etiopatogenia das fissuras estudadas.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Estudos prévios observaram que, além de fatores genéticos, condições ambientais também podem ser importantes na etiologia das FL/PNS. Dieta e suplementação vitamínica materna, alcoolismo, tabagismo, exposição à fumaça do tabaco, teratógenos no ambiente de trabalho e

em casa, e uso de alguns medicamentos durante o primeiro trimestre de gestação, têm sido descritos como fatores importantes e serão explorados a seguir^{8,18}.

2.1. Deficiências Nutricionais

O estado nutricional materno é uma variável já associada às fissuras¹⁹. No entanto, a avaliação da ingestão alimentar e as medições bioquímicas do estado dietético representam um desafio e, geralmente, não são disponíveis nas populações vulneráveis, as quais abrigam a grande maioria dos casos de FL/PNS¹⁹. Mesmo assim, uma alimentação rica em frutas e vegetais contendo folato, zinco, niacina, ácido ascórbico, ferro e magnésio, no período de periconcepção, parece reduzir o risco de FL/PNS¹⁹. Também, estudos demonstraram que a suplementação alimentar materna com multivitaminas no primeiro trimestre gestacional parece diminuir o risco de filhos com FL/PNS¹¹. Em uma meta-análise sobre a relação entre deficiências nutricionais maternas e fissuras, o uso de complexos multivitamínicos reduziu em 25% a prevalência de FL/PNS²⁰. Em adição, um estudo recente com a população chinesa demonstrou que variantes alélicas do gene IRF6 podem influenciar o risco de FL/PNS por meio de interações com suplementação vitamínica e exposição ao tabaco²¹.

Dados experimentais e epidemiológicos sugerem que a ingestão de ácido fólico por meio de suplementos vitamínicos um mês antes da gestação e durante o primeiro trimestre gestacional, período de formação e fusão do lábio e palato, parece ter um efeito protetor para o desenvolvimento de FL/PNS^{22,23,24}.

Em um dos mais recentes estudos de meta-análise, Johnson e Little²⁰ estimaram uma redução de aproximadamente 18% no risco de FL e FLP com o uso de suplementos contendo ácido fólico, mas nenhuma redução significativa para FP foi observada. Wilcox e Cols²⁵ realizaram um estudo caso-controle com a população norueguesa, acompanhando a população nascida entre 1996 e 2001. Encontraram 676 nascidos com fissuras orais neste período. Definiram os níveis de ingestão materna de ácido fólico e de suplementos vitamínicos para este grupo e para um grupo controle através da aplicação de um questionário. Após a eliminação de outras variáveis, observaram que a suplementação com 400µg ou mais de ácido fólico por dia durante o primeiro trimestre da gravidez parece reduzir o risco para o desenvolvimento de fenda labial isolada ou fenda labiopalatina em aproximadamente um terço, sem efeito aparente relacionado às fissuras palatinas isoladas. O uso de suplementos vitamínicos e uma

alimentação rica em vegetais também exerceu efeito protetor para o desenvolvimento de fissuras orofaciais, mas este efeito foi pequeno.

Badovinac e Cols²⁶ estimaram uma redução de aproximadamente 28% e 20% para o risco de FL/P e FP isolada, respectivamente, quando do uso de suplementos multivitamínicos. Embora muitos estudos sugiram um efeito benéfico do ácido fólico na diminuição da incidência de FL/PNS, os resultados ainda são considerados inconsistentes quanto a esse efeito, bem como se a proteção se estende a todos os tipos de fissura²⁷.

2.2. Fatores genéticos

Diversos estudos têm observado o potencial de alguns genes em induzir mudanças patológicas no complexo orofacial. A pesquisa de polimorfismos genéticos associados à etiologia de FL/PNS tem registrado avanços importantes. Essas pesquisas genéticas visam esclarecer os mecanismos envolvidos na etiologia desta alteração nas diferentes populações e contribuir na previsão do risco de recorrência de tais defeitos. A interação entre fatores ambientais e genéticos tem sido sugerida como possível fator causal das FL/PNS³⁶.

Estudos genéticos utilizando diferentes estratégias, incluindo estudos de ligação, caso-controle ou com trios, sequenciamento direto do DNA e mais recentemente, estudos de associação de larga escala genômica (GWAS), que são baseados na comparação de vários polimorfismos comuns entre casos e controles, identificaram a maior parte dos genes e regiões cromossômicas candidatos à etiologia das FL/PNS que conhecemos atualmente^{28,29}. Em particular, os recentes GWAS abrangendo diversas populações revelaram os polimorfismos situados nos loci 1p22.1 (rs560426)³⁰, 1q32 (rs2013162)^{4,31}, 8q24 (rs987525 e rs1530300)^{30,32}, 9q22 (rs1443434 e rs3758249)³³, 10q25.3 (rs7078160)³⁴, 18q22 (rs17085106) e 20q12 (rs13041247)³⁵ como marcadores de suscetibilidade ao desenvolvimento de FL/PNS. Em um estudo recente de meta-análise, Ludwig e colaboradores³⁶ confirmaram a participação de várias destas regiões na etiologia das fissuras, os marcadores no gene IRF6⁴ e na região intragênica 8q24^{32,37,38} foram confirmados em diferentes populações. Nikopensius e Cols³⁹ fizeram um estudo com populações da Estônia e Lituânia, no qual recrutaram fissurados das clínicas de ortodontia e estabeleceram um mapeamento genético para estes e para grupos controle. Conseguiram estabelecer uma relação direta entre polimorfismos no locus rs987525 e o desenvolvimento de fissuras labiais e labiopalatinas não sindrômicas, embora o

mecanismo biológico pelo qual tal polimorfismo exerce seu efeito ainda não esteja esclarecido.

Entre os diferentes fatores que podem contribuir para uma discordância com os resultados dos estudos de larga escala genômica estão provavelmente a heterogeneidade de fatores genéticos responsáveis por esta condição, a influência de fatores ambientais na modulação dos genes relacionados a alteração e as diferenças étnicas de cada população. A estrutura populacional, resultado da composição (mistura) étnica, é outro fator que pode influenciar e dificultar a busca por marcadores genéticos das FL/PNS, principalmente em países com histórico recente de miscigenação.

2.3. Etnia

Sabe-se que a população brasileira apresenta a característica de ser altamente miscigenada. Durante o período de colonização, diversos povos vieram a ocupar o este território, em sucessivas ondas migratórias. Portugueses, alemães, italianos e espanhóis, além dos africanos trazidos como escravos, aqui se instalaram, alterando a composição étnica da população ameríndia que já ocupava o território⁴⁰. Essa heterogeneidade foi documentada em vários estudos genéticos que utilizaram marcadores uniparentais ou autossômicos para demonstrar um típico (embora não seja um padrão uniforme) perfil tri-étnico (Europeu, Africano e Ameríndio) da população brasileira⁴⁰. Sendo um país com dimensões geográficas expressivas, o processo de colonização e imigração não ocorreu de maneira uniforme quando se compara as diferentes regiões geográficas do país. Enquanto no Nordeste do país a contribuição africana é alta e na região Norte a contribuição dos nativos americanos é marcante, a influência de ameríndios e africanos na região Sul é bem menos pronunciada^{40,41}. Contudo, em um estudo recente foi demonstrado que independente da região do país, a contribuição europeia é a mais prevalente, provavelmente devido a imigração de 6 milhões de europeus durante os séculos XIX e XX em um fenômeno descrito com “branqueamento” do Brasil⁴².

Considerando as doenças de origem multifatorial como as FL/PNS, a principal fonte de conhecimento da composição genética da população está em estudos caso-controle, que são geralmente os mais utilizados. Diferenças entre os grupos podem induzir interpretações errôneas dos resultados, dificultando a visão global e o melhor conhecimento da doença. Tradicionalmente os estudos tendem a controlar os grupos (pareá-los) quanto à raça/etnia pela

cor de pele. Contudo, nem a cor da pele ou características associadas (estilo do cabelo, formato do nariz e espessura do lábio) nem a região de origem podem adequadamente diferenciar uma população miscigenada⁴³. Por exemplo, 87% dos brasileiros apresentam mais de 10% de ancestralidade africana e 48% dos afrodescendentes brasileiros se autoclassificam como brancos⁴³.

O polimorfismo rs1801133 é um bom exemplo da importância da relação entre etnia e fatores genéticos. Ele resulta na substituição de um aminoácido alanina por uma valina na posição 222 do produto protéico (c.677C>T, Ala222Val) e na presença do alelo T, a atividade da enzima MTHFR é reduzida, diminuindo a conversão do 5,10-CH₂THF em 5-CH₃THF e, conseqüentemente, aumentando a quantidade de 5,10-CH₂THF disponível para a síntese de pirimidinas, reduzindo desta forma possíveis danos na síntese de DNA⁴⁴. Este polimorfismo tem sido amplamente estudado como fator de risco para FL/PNS, porém os resultados são controversos. A presença do alelo variante T aumentou, reduziu ou até mesmo não apresentou nenhuma correlação com o desenvolvimento de FL/PNS em diferentes populações e as diferenças entre os grupos étnicos podem ter contribuído para tal divergência de resultados^{44,45,46}. Zhu e colaboradores⁴⁵ revelaram uma associação distinta deste polimorfismo entre populações chinesas com etnias diferentes. Uma associação entre o alelo T e o risco de desenvolvimento de fissura foi observada na população do Norte da China, mas nenhuma correlação foi observada na população sulista. Este mesmo efeito é observado em grupos europeus com etnias diferentes. Enquanto o polimorfismo rs180113 não apresentou nenhum efeito na população da Europa Central (origem em países como Alemanha, Áustria, Suíça, Bélgica, Holanda, Luxemburgo, Polônia, República Checa, Eslováquia, entre outros)⁴⁶, uma forte associação entre o alelo raro T e um risco aumentado para FL/PNS foi observada na Itália⁴⁷. Uma ausência de associação também foi relatada em pacientes com FL/PNS da Noruega, um país escandinavo com baixa miscigenação étnica²². Uma falta de associação entre a variante T e o surgimento de FL/PNS também foi demonstrado em dois estudos com populações brasileiras⁴⁸.

O polimorfismo rs987525 em 8q24 é outro bom exemplo da influência étnica na associação com FL/PNS. A presença do alelo de risco C neste polimorfismo foi significativamente correlacionada com um risco para desenvolvimento de FL/PNS em indivíduos de origem européia, incluindo Alemanha, Estônia, Lituânia e Polônia e descendentes de europeus

morando nos Estados Unidos^{32,35,39}. Por outro lado, indivíduos de origem asiática ou africana não demonstram risco aumentado na presença do alelo de risco C^{35,49}.

2.4. Alcoolismo

A ação teratogênica do álcool em humanos é bem estabelecida⁵⁰. Sabe-se que mulheres que consumiram álcool durante o primeiro trimestre de gravidez têm um aumento considerável no risco para o desenvolvimento de fissuras orofaciais na sua prole. De acordo com evidências experimentais, a quantidade de álcool ingerida é um fator mais relevante para as alterações fetais do que a frequência do consumo⁵¹. Mais especificamente, mães que fizeram consumo abusivo de álcool apresentam risco duas vezes maior de ter um filho fissurado do que abstêmias OR=2,6, 95% IC⁵². Uma explicação possível para a ação teratogênica do álcool é a sua propriedade de inibição da síntese de ácido retinóico durante a embriogênese. Quando consumido em grandes quantidades, o etanol inibe a produção deste metabólito, que é necessário para o desenvolvimento normal da crista neural. O gráfico seguinte ilustra o risco relativo para o surgimento de fissuras orofaciais de acordo com o consumo materno de álcool durante o primeiro trimestre de gravidez⁵³.

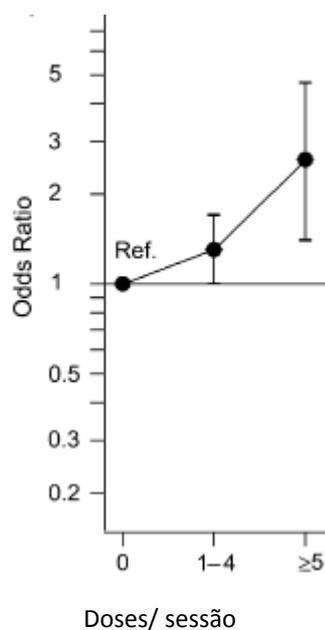


Gráfico I: Risco relativo relacionado ao consumo materno de álcool durante o primeiro trimestre de gravidez (Adaptado de Boyles⁵³)

2.5. Tabagismo

O fumo de tabaco durante a gravidez é associado com uma variedade de efeitos adversos, incluindo a presença de fissuras orofaciais em neonatos. O aumento do risco é estimado em cerca de duas vezes o risco normal³⁵. Little e Cols⁵⁴ encontraram uma associação positiva entre o fumo de tabaco no primeiro trimestre de gravidez e FL/PNS. Uma relação dose-resposta foi observada para todos os tipos de fissuras.

Os teratógenos potenciais no fumo de tabaco incluem a nicotina, hidrocarbonos aromáticos policíclicos, N-nitrosaminas e monóxido de carbono. Estes componentes são absorvidos no sangue materno e alcançam o feto em desenvolvimento, porém o mecanismo através do qual o fumo pode causar um desenvolvimento anormal ainda é pobremente entendido⁵⁵.

A presença de anomalias de desenvolvimento em crianças cujas mães fumaram durante a gravidez é provavelmente associada com o nível de exposição fetal a estes teratógenos. Esta exposição está relacionada com o número de cigarros fumados, nível de transferência placentária e com a capacidade de biotransformação do metabolismo fetal. Se o feto apresenta uma pequena capacidade de detoxificação, um nível elevado de substâncias tóxicas estará disponível por longos períodos, aumentando o seu potencial de ação⁵⁵.

2.6. Fármacos

Krapels e cols⁵⁶ encontraram uma forte associação entre o uso de medicamentos e o desenvolvimento de FL/PNS. Contraceptivos, anti-hipertensivos, analgésicos e antagonistas do ácido fólico são exemplos de drogas relacionadas. O grupo de anticonvulsivantes, especialmente a carbamazepina, fenobarbital, difenilhidantoína e valproato de sódio são os mais profundamente estudados e com efeitos comprovados sobre as FL/P não-sindrômicas⁵⁸. Já foi relatado um risco duas vezes maior de ter um filho com FL/P quando a mãe faz uso de anticonvulsivantes⁵⁷.

Num estudo publicado em 2000, Hernandez-Diaz⁵⁷ observaram que mães que utilizaram carbamazepina e trimetoprim no primeiro trimestre da gravidez tinham o dobro de chance de ter um filho fissurado. A associação entre o uso de benzodiazepínicos e o desenvolvimento de fissuras é muito discutida na literatura. A propriedade destas drogas de inibir os receptores

gabaérgicos parece alterar os mecanismos de neurotransmissão envolvidos no desenvolvimento do palato, aumentando a probabilidade de desenvolvimento de um defeito fissural. No entanto, os suplementos com ácido fólico parecem reduzir os efeitos gerados pelo uso destes medicamentos durante a gestação⁵⁶.

Assim como para o fumo e o álcool, a capacidade materna e fetal de metabolizar e excretar as drogas é fator importante na sensibilidade à ação destes teratógenos. Muitos estudos atuais, inclusive, se concentram em comparar o perfil enzimático de pacientes, relacionando-o com o risco para o desenvolvimento de fissuras. Parece certo afirmar que uma maior capacidade de biotransformação está associada a um menor risco de desenvolvimento de FL/PNS^{53,55}.

Mesmo que o uso de fármacos não seja considerado o fator ambiental mais importante para o desenvolvimento das fissuras orofaciais, este fato não exclui que algumas drogas específicas possam ser responsáveis por um risco aumentado⁵².

3. FENDAS LABIAIS/PALATINAS NÃO SINDRÔMICAS – A REALIDADE ASSISTENCIAL BRASILEIRA E BAHIANA

Observa-se que as fissuras labiopalatinas possuem uma etiologia multifatorial. Assim, a despeito de orientações à população, esta condição pode surgir, seja por descuido com relação aos fatores desencadeantes, seja por um mecanismo que, de outra forma, não poderia ser prevenido, como alterações genéticas não relacionadas a fatores ambientais. Desta forma, sempre haverá uma parcela da população que demanda cuidados especializados e multiprofissionais. O desenvolvimento da assistência aos portadores de anomalias craniofaciais no serviço público de saúde brasileiro é um processo recente e que se confunde com a própria história do SUS.

O Sistema Único de Saúde (SUS) implementou, desde 1988, uma política de descentralização da saúde pública. Os serviços de saúde foram organizados de forma regionalizada e em diferentes níveis de complexidade, de forma a garantir o acesso universal. Apesar disso, apenas na década de 1990, foram dados os primeiros passos para a efetiva inclusão da assistência a portadores de anomalias craniofaciais no SUS⁵⁸.

Com o aperfeiçoamento do sistema, o Brasil conta hoje com centros de excelência no tratamento de anomalias craniofaciais. O Ministério da Saúde criou serviços de alta complexidade que atendem exclusivamente a demanda oriunda do SUS. A implantação desses “Centrinhos” como programa regular de acompanhamento multiprofissional, criou uma situação de impasse, visto que em muitos estados a oferta destes serviços é escassa ou ainda não está disponível. Nas cinco regiões brasileiras, ainda se observa uma nítida assimetria geográfica na distribuição desses serviços, que se concentram na região sudeste. Reforça-se então o debate sobre a desigualdade social, acesso e vulnerabilidade da população no tratamento e acompanhamento dos fissurados e seus familiares, com grande impacto na qualidade de vida dos doentes. É importante notar que as FL/PNS apresentam um impacto significativo para a saúde pública em termos de despesas médicas e serviços relacionados, bem como um efeito social importante para os pacientes e seus familiares⁵⁸. Em adição, os pacientes com FL/PNS apresentam maior morbidade e mortalidade quando comparados a indivíduos sem fissura⁵⁹.

Crianças afetadas por FL/PNS podem necessitar de cuidados de uma equipe multiprofissional durante toda a vida em decorrência dos diversos problemas ocasionados pela malformação, com destaque para as dificuldades de alimentação, fonação, audição e alterações dentais, além da interferência social e psicológica que a deformidade em si acarreta. Uma equipe multiprofissional para melhor acompanhamento e tratamento dos pacientes com FL/PNS conta com médicos em suas várias especialidades incluindo pediatras, cirurgiões plásticos, geneticistas e otorrinolaringologistas, cirurgiões dentistas, fonoaudiólogos, psicólogos, nutricionistas e fisioterapeutas⁵⁹.

A Bahia, maior estado do nordeste brasileiro, cuja população alcança mais de 14 milhões de habitantes, conta com três centros de atendimento a indivíduos portadores de fissuras lábio-palatinas. Dois deles estão sediados na capital - Salvador- e um, no centro-sul do Estado, no município de Vitória da Conquista. O Serviço de Fissurados da Associação Obras Sociais Irmã Dulce (AOSID) em Salvador é o único do Estado credenciado pelo Ministério da Saúde e Secretaria Estadual de Saúde da Bahia (SESAB) como referência para realização de tratamento multidisciplinar de fissuras craniofaciais. Os demais serviços não garantem uma cobertura assistencial universal aos fissurados. O impacto das ações de saúde bucal nesses serviços não foi ainda avaliado, a despeito dos seus vários anos de implantação.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os mecanismos genéticos responsáveis pelo correto desenvolvimento orgânico são consideravelmente suscetíveis a alterações em seu funcionamento. Assim, há uma série de condições que podem provocar distúrbios como as fissuras orofaciais. Fatores ambientais como déficit nutricional, uso de medicamentos, consumo de bebidas alcoólicas e tabagismo durante a gestação, assim como a interação entre estes e os fatores genéticos têm sido sugeridos como possíveis causas das FL/PNS.

Torna-se clara a necessidade de levantamentos epidemiológicos que tracem o perfil dos usuários dos centros de referência, levantem aspectos ambientais importantes e assim identifiquem os fatores de risco preponderantes para a ocorrência das FL/PNS no Estado da Bahia. Um completo conhecimento destes fatores e o entendimento da etiologia das fissuras permitirá o desenvolvimento de estratégias para a sua prevenção primária.

REFERÊNCIAS

- 1-Murray JC. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. *Clin Genet* 2002; 61: 248-256.
- 2- Mitchell LE, Beaty TH, Lidral AC, Munger RG, Murray JC, Saal HM, Wyszynski DF; Guidelines for the design and analysis of studies on nonsyndromic cleft lip and cleft palate in humans: summary report from a Workshop of the International Consortium for Oral Clefts Genetics. International Consortium for Oral Clefts Genetics. *Cleft Palate Craniofac J.* 2002 Jan;39(1):93-100
- 3- Jugessur A, Farlie P G, Kilpatrick N. The genetics of isolated orofacial clefts:from genotypes to subphenotypes. *Oral Dis.* 2009; 15, 437–453.
- 4-Marazita ML, Lidral AC, Murray JC, et al. Genome scan, fine-mapping, and candidate gene analysis of non-syndromic cleft lip with or without cleft palate reveals phenotype-specific differences in linkage and association results. *Hum Hered.* 2009; 68: 151-70.
- 5- Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. *Clin Genet* 2002; 61: 248–256.
- 6-Gorlin R, Cohen M, Hennekam R. *Syndromes of the head and neck.* 4th ed. New York: Oxford University Press. 2001.
- 7-Murthy J, Bhaskar LVKS. Current concepts in genetics of nonsyndromic clefts. *Indian J Plast Surg.* 2009; 42 (1): 68-81.
- 8-Vieira AR. Unraveling human cleft lip and palate research. *J Dent Res.* 2008; 87: 119-25
- 9-Fogh-Andersen P. Harelip and cleft palate; 1,000 patients submitted to operation. *Acta Chir Scand.* 1946 Jul 6;94(3/4):213-42.

10-Natsume N, Kawai T, Kohama G, Teshima T, Kochi S, Ohashi Y et al. Incidence of cleft lip or palate in 303738 Japanese babies born between 1994 and 1995. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2000 Dec;38(6):605-607.

11-Loffredo L, Freitas J, Grigolli A. Prevalência de fissuras orais de 1975 a 1994. *Rev Saúde Pública.* 2001; 35: 571-5.

12-Freitas JA, Dalben Gda S, Santamaria M Jr, Freitas PZ. Current data on the characterization of oral clefts in Brazil. *Braz Oral Res.* 2004 Apr-Jun;18(2):128-33. Epub 2004 Aug 5.

13-Martelli-Júnior H, Orsi Júnior J, Chaves MR, Barros LM, Bonan PRF, Freitas JA. Estudo epidemiológico das fissuras labiais e palatais em Alfenas - Minas Gerais - de 1986 a 1998. *RPG.* 2006; 13(1): 31-35

14-Martelli-Júnior H, Orsi Júnior J, Chaves MR, et al. Estudo epidemiológico das fissuras labiais e palatais em Alfenas - Minas Gerais - de 1986 a 1998. *RPG.* 2006; 13: 31-5.

15-Martelli-Junior H, Porto LV, Martelli DR, Bonan PR, Freitas AB, Della Coletta R. Oral cleft and its notification in the information system: live Births Declaration analysis in Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro State, 1999-2004. *Braz Oral Res.* 2007 Oct-Dec;21(4):314-7.

16-Nunes LM, Pereira AC, Queluz Dde P. Oral cleft and its notification in the information system: live Births Declaration analysis in Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro State, 1999-2004. *Cien Saude Colet.* 2010 Mar;15(2):345-52

17- Rodrigues K, Sena MF, Roncalli AG, Ferreira MA. Prevalence of orofacial clefts and social factors in Brazil. *Braz Oral Res.* 2009 Jan-Mar;23(1):38-42.

18-Jamilian A, Nayeri F, Babayan A. Incidence of cleft lip and palate in Tehran. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2007 Oct-Dec;25(4):174-6.

19-Krapels IP, van Rooij IA, Ocké MC, West CE, van der Horst CM, Steegers-Theunissen RP. Maternal nutritional status and the risk for orofacial cleft offspring in humans. *J Nutr.* 2004 Nov;134(11):3106-13.

20- Johnson CY, Little J. Folate intake, markers of folate status and oral clefts: is the evidence converging? *Int J Epidemiol.* 2008; 37(5): 1041-58.

21-Wu T, Liang KY, Hetmanski JB, Ruczinski I, Fallin MD, Ingersoll RG et al. Evidence of gene-environment interaction for the IRF6 gene and maternal multivitamin supplementation in controlling the risk of cleft lip with/without cleft palate. *Hum Genet.* 2010: 23.

22- Boyles AL, Wilcox AJ, Taylor JA, Meyer K, Fredriksen A, Ueland PM et al. Folate and one-carbon metabolism gene polymorphisms and their associations with oral facial clefts. *Am J Med Genet A.* 2008; 146A(4): 440-9.

23- Little J, Gilmour M, Mossey PA, Fitzpatrick D, Cardy A, Clayton-Smith J, Fryer AE; ITS MAGIC collaboration. Folate and clefts of the lip and palate--a U.K.-based case-control study: Part I: Dietary and supplemental folate. *Cleft Palate Craniofac J.* 2008 Jul;45(4):420-7.

24 - Jianyan L, Zeqiang G, Yongjuan C, Kaihong D, Bing D, Rongsheng L. Analysis of interactions between genetic variants of BMP4 and environmental factors with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate susceptibility. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Jan;39(1):50-6. Epub 2009 Nov 14.

25 –Wilcox AJ, Lie RT, Solvoll K, Taylor J, Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study *BMJ*, doi:10.1136/bmj.39079.618287.0B.

26 -Badovinac RL, Werler MM, Williams PL, et al. Folic acid-containing supplement consumption during pregnancy and risk for oral clefts: a meta-analysis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007; 79: 8-15.

27-Wehby GL, Murray JC. Folic acid and orofacial clefts: a review of the evidence. *Oral Dis* 2010; 16: 11-9.

28-Kohli SS, Kohli VS. A comprehensive review of the genetic basis of cleft lip and palate. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2012 Jan;16(1):64-72.

29 - Stuppia L, Capogreco M, Marzo G, et al Genetics of syndromic and nonsyndromic cleft lip and palate. *J Craniofac Surg* 2011; 22: 1722-1726.

30-Mostowska A, Hozyasz KK, Wójcicki P, Lasota A, Dunin-Wilczyńska I, Jagodziński PP. Association of DVL2 and AXIN2 gene polymorphisms with cleft lip with or without cleft palate in a polish population. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012 Aug 6.

31-Wang Y, Li X, Zhu WL, Guo JZ, Song XM, Li SQ, Li Y. Genome-wide and interaction linkage scan for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in two multiplex families in Shenyang, China. *Biomed Environ Sci*. 2010 Oct;23(5):363-70.

32-Birnbaum S, Ludwig KU, Reutter H, *et al*. Key susceptibility locus for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate on chromosome 8q24. *Nat Genet*. 2009; 41: 473-7.

33-Moreno LM, Mansilla MA, Bullard SA, Cooper ME, Busch TD, Machida J, et al. FOXE1 association with both isolated cleft lip with or without cleft palate, and isolated cleft palate. *Hum Mol Genet*. 2009 Dec 15;18(24):4879-96. Epub 2009 Sep 24.

34-Mangold E, Ludwig KU, Birnbaum S, *et al*. Genome-wide association study identifies two susceptibility loci for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Nat Genet*. 2010. 42: 24-6.

35-Beaty TH, Murray JC, Marazita ML, Munger RG, Ruczinski I, Hetmanski JB, Liang KY, et al. A genome-wide association study of cleft lip with and without cleft palate identifies risk variants near MAFB and ABCA4. *Nat Genet*. 2010 Jun;42(6):525-9.

36-Ludwig KU, Mangold E, Herms S, Nowak S, Reutter H, Paul A, et al. Genome-wide meta-analyses of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate identify six new risk loci. *Nat Genet.* 2012 Aug 5;44(9):968-71. doi: 10.1038/ng.2360. Epub 2012 Aug 5

37-Murray T, Taub MA, Ruczinski I, Scott AF, Hetmanski JB, Schwender H, Patel P, Zhang TX, et al. Examining markers in 8q24 to explain differences in evidence for association with cleft lip with/without cleft palate between Asians and Europeans. *Genet Epidemiol.* 2012 May;36(4):392-9. doi: 10.1002/gepi.21633. Epub 2012 Apr 16.

38-Rojas-Martinez A, Reutter H, Chacon-Camacho O, Leon-Cachon RB, Munoz-Jimenez SG, Nowak S, Becker J, et al. Genetic risk factors for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in a Mesoamerican population: Evidence for IRF6 and variants at 8q24 and 10q25. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010 Jul;88(7):535.

39-Nikopensius T, Ambrozaityte L, Ludwig KU, Birnbaum S, Jagomägi T, Saag M, et al. Replication of novel susceptibility locus for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate on chromosome 8q24 in Estonian and Lithuanian patients. *Am J Med Genet A.* 2009 Nov;149A(11):2551-3

40-Bortolini MC, Salzano FM, Bau CH, Layrisse Z, Petzl-Erler ML, Tsuneto LT, Hill K, Hurtado AM, Castro-De-Guerra D, Bedoya G, Ruiz-Linares A. Y-chromosome biallelic polymorphisms and Native American population structure. *Ann Hum Genet.* 2002 Jul;66(Pt 4):255-9.

41-Leite ISCG, Koifman S. Oral clefts, consanguinity, parental tobacco and alcohol use: a case-control study in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz Oral Res.* 2009; 23: 31-7.

42-Pena SDJ, Di Pietro G, Moraes MF et al. The genomic ancestry of individuals from diferente geographical regions of Brazil is more uniform than expected. *PLOS.* 2011;6:2.

43-Pena SDJ, Bortolini MC. Pode a genética definir quem deve se beneficiar das cotas universitárias e demais ações afirmativas? *Estud Av.* 2004; 18: 31-50.

44-Brockton NT. Localized depletion: the key to colorectal cancer risk mediated by MTHFR genotype and folate? *Cancer Causes Control*. 2006; 17: 1005-16.

45-Zhu J, Ren A, Hao L, *et al*. Variable contribution of the MTHFR C677T polymorphism to non-syndromic cleft lip and palate risk in China. *Am J Med Genet A*. 2006; 140: 551-557.

46-Reutter H, Birnbaum S, Lacava AD, *et al*. Family-based association study of the MTHFR polymorphism C677T in patients with nonsyndromic cleft lip and palate from central Europe. *Cleft Palate Craniofac J*. 2008; 45: 267-71.

47-Pezzetti F, Martinelli M, Scapoli L, *et al*. Maternal MTHFR variant forms increase the risk in offspring of isolated nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Hum Mutat*. 2004; 24: 104-5.

48-Brandalize AP, Bandinelli E, Borba JB, *et al*. Polymorphisms in genes MTHFR, MTR and MTRR are not risk factors for cleft lip/palate in South Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2007; 40: 787-791.

49-Xu MY, Deng XL, Tata LJ, Han H, Chen XH, Liu TY, Chen QS, Yao XW, Tang SJ. Case-control and family-based association studies of novel susceptibility locus 8q24 in nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in a Southern Han Chinese population located in Guangdong Province. *DNA Cell Biol*. 2012 May;31(5):700-5. Epub 2011 Nov 1.

50-West JR, Blake CA. Fetal alcohol syndrome: an assessment of the field. *Exp Biol Med* (Maywood). 2005;230(6):354-356.

51-Gladstone J, Nulman I, Koren G. Reproductive risks of binge drinking during pregnancy. *Reprod Toxicol*. 1996;10(1):3-13.

52-DeRoo LA, Wilcox AJ, Drevon CA, *et al*. First-trimester maternal alcohol consumption and the risk of infant oral clefts in Norway: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol*. 2008;168(6):638-646

53-Boyles, AL, DeRoo LA, Lie RT, Wilcox AJ, Maternal Alcohol Consumption, Alcohol Metabolism Genes, and the Risk of Oral Clefts: A Population-based Case-Control Study in Norway, 1996-2001. *American Journal of Epidemiology*. Vol 172, no. 8, 2010.

54- Little JMA, Cardy AC. Smoking and Orofacial Clefts: A United Kingdom-Based Case-Control Study. *Craniofacial Journal*, July 2006, VOL 41 no.4

55- Ramirez D., Lammer EJ, Shaw GM. Maternal Smoking During Early Pregnancy, GSTP1, and EPHX1 Variants, and risk of Isolated Orofacial Clefts. *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, Vol.44, No. 4, 2006.

56-Krapels IP, Vermeij-Keers C, Müller M, de Klein A, Steegers-Theunissen RP. Nutrition and genes in the development of orofacial clefting. *Nutr Rev*. 2006 Jun;64(6):280-8. Review

57-Leite ISCG, Koifman S. Oral clefts, consanguinity, parental tobacco and alcohol use: a case-control study in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz Oral Res*. 2009; 23: 31-7.

58 -Mossey PA, LittleJ, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate. *Lancet*. 2009; 374(9703): 1773-85.

59-Christensen K, Juel K, Herskind AM, Murray JC. Long term follow up study of survival associated with cleft lip and palate at birth. *BMJ*. 2004 Jun 12;328(7453):1405. Epub 2004 May 14.

MANUSCRITO II

**ANÁLISE CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DAS FISSURAS
LÁBIO-PALATINAS NO ESTADO DA BAHIA**

RESUMO

O objetivo deste estudo foi identificar o perfil epidemiológico dos portadores de fissuras labiopalatinas no Estado da Bahia e fazer uma descrição dos fatores ambientais associados a estas anomalias. A amostra compreendeu 692 pacientes usuários dos três centros de referência para fissurados orofaciais do estado, que foram entrevistados no período de 2011 a 2014 para a coleta de informações sociodemográficas individuais, familiares e de saúde. Além disso, foi feito o exame para classificação do tipo de fissura. As informações foram armazenadas em um banco de dados e submetidas à análise estatística descritiva. Foi encontrada uma maior prevalência das fissuras labiopalatinas (53,8%), seguida de fissuras labiais (23,3%) e fissuras palatinas (22,8%). Somente o sexo e a microrregião do estado influenciaram significativamente a distribuição da amostra quanto ao tipo de fissura ($p < 0,05$). Uso de álcool, fumo ou drogas na gestação, idade materna, uso de suplementação vitamínica, histórico familiar e cor da pele não exerceram influência estatisticamente significativa para o tipo de fissura encontrada. Novas investigações precisam ser realizadas a fim determinar o risco associado aos fatores ambientais e o desenvolvimento de fissuras na população do Estado da Bahia.

Palavras-chaves: Fenda labial. Fatores ambientais. Epidemiologia das fissuras

ABSTRACT

The aim of this study was to identify the epidemiological features of patients with cleft lip and palate in the state of Bahia and do a description of environmental factors predictive of these anomalies. The sample consisted of 692 patients of the three reference centers for orofacial cleft of the state who were interviewed in the period from 2011 to 2014 to collect sociodemographic and health information. Moreover, the examination for classification of the type of cleft was done. The information was stored in a database and subjected to descriptive statistical analysis. A higher prevalence of cleft lip and palate (53.8%) was found, followed by cleft lip (23.3%) and cleft palate (22.8%). Only gender and county significantly influenced the distribution of the sample according to the type of cleft. Use of alcohol, tobacco or drugs during pregnancy, maternal age, use of vitamin supplements, family history and skin color did not exert a statistically significant influence on the type of cleft. Further investigations need to be performed to determine the relative risk to environmental factors and the development of clefts in the population of Bahia.

Key-words: Cleft lip. Environmental factors. Epidemiology of clefts.

5. INTRODUÇÃO

A prevalência das FL/PNS não é conhecida em todas as regiões do mundo, porém, as informações disponíveis indicam que esta malformação afeta aproximadamente 1 em cada 500 a 2000 nascidos vivos a depender da origem geográfica, do grupo étnico, do gênero e do padrão socioeconômico da população estudada¹.

Algumas pesquisas epidemiológicas foram conduzidas no Brasil para a determinação da prevalência das fissuras orofaciais e a maioria delas encontrou dificuldades relacionadas às deficiências nos sistemas de notificação e registro^{2,3}. Por exemplo, Rodrigues², em estudo realizado no período de 1998 a 2002, utilizou informações do Sistema Único de Saúde (SUS) para identificar novos casos de fissurados. Ao cruzar estes dados com o número total de nascidos, obtido por outra fonte do Ministério da Saúde, encontrou uma prevalência de 0,36 casos por 1000 nascidos vivos para aquele período, com uma proporção de ocorrência de 1,6 indivíduos do sexo masculino para cada um do sexo feminino. Outros inquéritos epidemiológicos têm sido realizados em diferentes estados brasileiros como por exemplo, os estudos de Di Ninno⁴ e Gardenal⁵, que encontraram a mesma proporção de 1,2:1 entre os sexos masculino e feminino, em dois diferentes estados brasileiros, Minas Gerais e Mato Grosso do Sul, respectivamente. O estudo de Di Ninno⁴ encontrou os percentuais de 49%, 26% e 19%, respectivamente para FLP, FP e FL. Os achados de Gardenal⁵ foram 49,8%, 39,5% e 26,2% para FLP, FL e FP.

Como os dados mais seguros estão relacionados aos grandes centros urbanos e a alguns serviços especializados, tais registros dificilmente refletem a verdadeira situação epidemiológica das fissuras no país².

Existem também vários levantamentos epidemiológicos sobre a ocorrência das fissuras em diferentes países, alguns dos quais incluem aspectos referentes à classe social, à etnia, à idade dos pais, ao peso ao nascer, ao tabagismo, à ingestão de medicamentos e à procedência^{6,7,2,8}. Em uma metanálise publicada por Murray⁶, em 2002, pode-se observar como é vasta a quantidade de artigos que abordam os fatores etiológicos, genéticos e ambientais, envolvidos no desenvolvimento das fissuras orofaciais. Apesar da existência de estudos epidemiológicos sobre fissuras no Brasil, há apenas um levantamento deste tipo no estado da Bahia. Este, um estudo transversal quantitativo, publicado por Freitas em 2013, coletou os registros de 1777

pacientes tendo como base as informações descritas nos prontuários, classificando-os de acordo com o tipo de fissura, procedência, etnia e presença de síndromes⁹.

A presente pesquisa objetivou realizar um mapeamento dos fissurados no estado da Bahia. Compreendeu a população de usuários de três centros de referência para fissurados no estado e buscou identificar as características sócio-demográficas e o perfil epidemiológico destes indivíduos. Objetivou também realizar uma descrição dos fatores preditivos ambientais destas anomalias e, desta forma, contribuir na previsão de risco de tais defeitos, já que se trata de um modelo de herança multifatorial. O conhecimento gerado através desta pesquisa poderá ser útil no sentido de, indiretamente, estimular a implementação de ações que possam assegurar uma assistência mais efetiva no atendimento aos fissurados.

6. MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

Todas as análises deste estudo foram realizadas de acordo com as normas relativas à ética em pesquisa envolvendo seres humanos, segundo a deliberação do Comitê de Ética em Pesquisa do Curso de Odontologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP). O trabalho foi aprovado pelo referido comitê com número de protocolo 378.066 (ANEXO 1).

6.2 Tipo de estudo e estratégia da coleta de dados

Trata-se de um estudo transversal de base hospitalar. Foram entrevistados pacientes usuários dos três centros de referência para fissurados orofaciais do Estado da Bahia – Centro de Anomalias Craniofaciais das Obras Sociais de Irmã Dulce do Hospital Santo Antônio (OSID), localizado na capital do estado; o Serviço de Fissuras Craniofaciais do Hospital Martagão Gesteira, também em Salvador e o Centro de Referência em Anomalias Congênitas Maxilofaciais do Hospital Municipal Esaú Matos, localizado na cidade de Vitória da Conquista, região sudoeste da Bahia. O período do estudo compreendeu os anos de 2011 a 2014.

Os pacientes e/ou seus responsáveis legais foram submetidos à entrevista em ambiente privativo. Como instrumento para a coleta de dados, foi utilizada uma ficha padronizada (ANEXO 2). A ficha agregou informações sociodemográficas individuais (sexo, idade, data e local de nascimento, cor da pele, escolaridade) e familiares (renda familiar, escolaridade materna, profissão materna e paterna, contato com produtos químicos, hábitos nutricionais e gestacionais, como uso de drogas, tabagismo e consumo de álcool, saúde da mãe na gestação, histórico de outros fissurados na família), e da saúde do paciente (tipo de fissura que apresenta, peso ao nascer, se é portador de alguma síndrome e/ou apresenta outras alterações de saúde). A categorização das fissuras foi baseada na classificação proposta por Spina¹⁰, onde se classificam em fissuras labiais, labiopalatinas e palatinas isoladas, dependendo das estruturas envolvidas no defeito.

6.3 Análise estatística

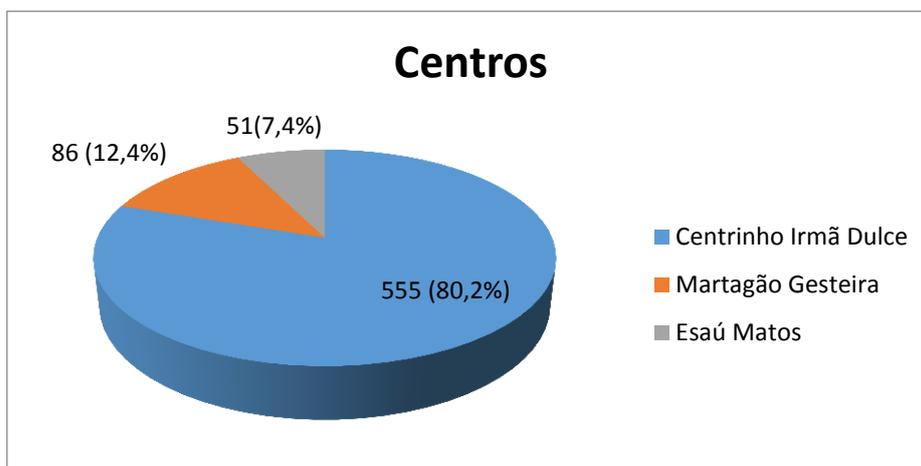
Foi avaliada a ocorrência dos tipos de fissura existentes no Estado e realizada a estatística descritiva sobre a análise espacial dos casos, observando em que áreas os variados tipos de fissuras foram mais frequentes. Como desfecho principal considerou-se os tipos de fissuras e suas subclassificações. Foram usadas como variáveis independentes as variáveis relacionadas aos hábitos de vida e gestacionais, histórico de saúde familiar e do paciente, além das variáveis sociodemográficas.

O banco de dados da pesquisa foi construído numa plataforma Excel. Este banco foi exportado para o software Epi-Info, versão 6.04, para realização das análises estatísticas. Utilizou-se os testes do Qui-quadrado e teste exato de Fischer para verificar a associação entre as variáveis categóricas. O nível de significância adotado foi de 5%.

7. RESULTADOS

Foram entrevistados, no total, 692 pacientes e/ou responsáveis legais destes. 555 (80,2%) pacientes foram provenientes do Centro das Obras Sociais de Irmã Dulce, 86 (12,4%) pacientes do Hospital Martagão Gesteira e 51(7,4%) do Hospital Esaú Matos (Gráfico 1).

Grafico 2. Distribuição dos indivíduos nos três Centros de Referência de fissurados.



Na tabela 1 e na figura 1, observa-se a distribuição dos tipos de fissuras nas macro e microrregiões do estado da Bahia. Considerando-se o número absoluto de casos dentro das macrorregiões, a região metropolitana de Salvador (RMS) apresentou a maior prevalência de casos (44,4%) ($p < 0,05$), seguida do centro sul (17,4%) e centro-norte (13,7%). Na região metropolitana de Salvador, a FLP unilateral foi a mais prevalente (35,4%), seguida pela FP (26,8%). No centro-sul, a FLP unilateral também foi a mais prevalente, mas a FP apareceu em segundo lugar, junto com a FL unilateral, ambas com 24,6%. No centro-norte, a FLP ocupou os dois primeiros lugares em prevalência; as fendas unilaterais estiveram presentes em 37,6% dos indivíduos e as bilaterais em 23,7%. Contudo, em relação às macrorregiões, não houve diferença estatisticamente significativa para a distribuição dos diferentes tipos de fissuras ($p > 0,05$).

A associação entre as microrregiões e os tipos de fissura apresentou diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$). Salvador, a região de Ilhéus/Itabuna e Vitória da Conquista apresentaram o maior número de casos, e juntas somaram pouco menos de 50% de todos os casos de fissura observados no estado. Entre as cinco microrregiões que registraram maior frequência, observou-se que apenas em Vitória da Conquista a FL unilateral foi o tipo de fissura mais prevalente. Em todas as outras, a FLP unilateral prevaleceu. Para Salvador, por exemplo, a FLP unilateral correspondeu a 35% da amostra, seguida por FP, com 26,5% e FL unilateral, com 18,3%.

Figura 1. Distribuição de FLP/NS nas macro e microrregiões do Estado da Bahia

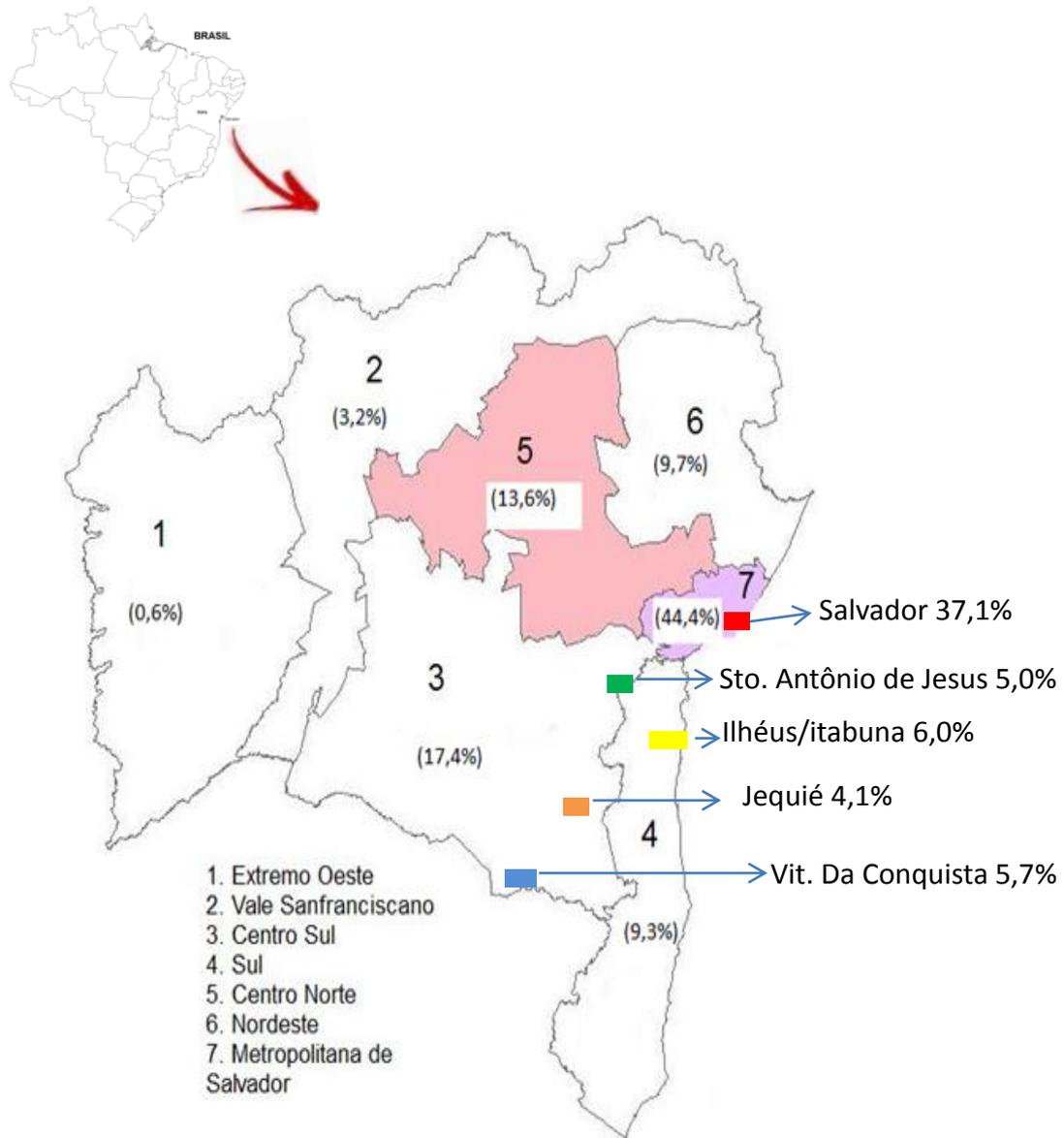


Tabela 1. Associação entre tipos de fissuras e as macro e microrregiões da Bahia.

Variáveis	Tipo de fissura													
	FP		FL Unilateral		FL Bilateral		FLP Unilateral		FLP Bilateral		Raras		Total	
	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Macrorregião														
Região metropolitana de Salvador (RMS)	81	26,8	53	17,5	11	3,6	107	35,4	49	16,2	1	0,3	302	44,3
Centro-sul	29	24,6	29	24,6	6	5,1	42	35,6	12	10,2	0	0	118	17,4
Centro-norte	19	2,04	13	14,0	4	4,3	35	37,6	22	23,7	0	0	93	13,6
Nordeste	15	22,7	10	15,2	3	4,5	21	31,8	17	25,8	0	0	66	9,7
Sul	6	9,7	14	22,6	6	9,7	24	38,7	12	19,4	0	0	62	9,3
Total	131		119		30		229		112		1			
Microrregião*														
Salvador	68	26,5	47	18,3	9	3,5	90	35,0	42	16,3	1	0,4	257	37,1
Ilhéus/Itabuna	2	4,8	11	26,2	5	11,9	16	38,1	8	19,0	0	0	42	6,0
Vit. da Conquista	11	27,5	15	37,5	2	5,0	7	17,5	5	12,5	0	0	40	5,7
Sto. Ant. de Jesus	11	31,4	5	14,3	1	2,9	13	37,1	5	14,3	0	0	35	5,0
Jequié	4	13,8	6	20,7	0	0	14	48,3	5	17,2	0	0	29	4,1
Total	96		84		17		140		65		1			

* Diferença estatisticamente significativa com $p < 0,05$.

As tabelas 2 e 3 expõem as características demográficas da população estudada. A tabela 2 evidencia que não houve diferença estatisticamente significativa entre os sexos (49,6% para o sexo masculino e 50,4% para o feminino, ($p=0,790$). Em relação à cor da pele, observou-se predominância de indivíduos que se autodeclararam como negros (35,4%), seguidos pelos que se declararam como pardos (33,9%) e brancos (24,9%), respectivamente. A maioria dos pacientes entrevistados foi proveniente de zona urbana ($p<0,001$), com baixo índice de escolaridade. 52,7% destes não haviam concluído o ensino fundamental, mas este dado deve ser analisado com atenção, já que a idade média dos pacientes foi de 13 anos. As famílias de baixa renda também compuseram a maior parte da amostra uma vez que mais de 50% dos pacientes eram provenientes de famílias cuja renda mensal era inferior ou igual a um salário mínimo ($p<0,001$).

Na tabela 3, com relação à distribuição das fissuras, houve maior prevalência de portadores de fissuras labiopalatinas (FLP) unilaterais (35,4%) ($p<0,001$), seguida de percentuais com valores muito próximos de portadores de fissuras palatinas (FP) isoladas (22,8%), fissuras labiais (FL) unilaterais e fissuras labiopalatinas (FLP) bilaterais, ambas com a frequência de 18,4% da amostra. As fissuras labiais (FL) bilaterais foram menos frequentes (4,9%), seguidas pelas fissuras raras (0,1%) ($p<0,001$). O lado esquerdo mostrou-se mais afetado, compondo 45,1% da amostra, ao passo que o lado direito exibiu valores correspondentes a 26,1% ($p<0,001$).

Embora apenas 5% dos entrevistados exibisse um quadro sindrômico, 28,9% apresentavam alterações sistêmicas, especialmente de ordem otorrinolaringológica. Foi encontrada uma história familiar positiva para fissurados em 31,7% dos entrevistados, destacando-se o fato de que os primos representaram o grau de parentesco mais prevalente, com uma frequência de 49,7% ($p<0,001$).

Em relação às características dos genitores (Tabela 4), observou-se que 188 destes (62,3%) eram beneficiários de programas sociais ($p<0,001$). Houve uma tendência à baixa escolaridade. O grupo de mães que possuía o nível superior, ainda que incompleto, representou apenas 8% da amostra. A maior parte das mães (49,7%), possuía entre 15 e 25 anos à época da gestação ($p<0,001$).

Tabela 2. Características sociodemográficas dos fissurados.

Variáveis	n=692	%
Gênero		
Masculino	342	49,4
Feminino	350	50,6
Residência		
Urbana	511	74,8
Rural	172	25,2
Cor da pele		
Branco	161	24,9
Pardo	220	33,9
Negro	230	35,4
Índio	10	1,5
Amarelo	28	4,3
Grau de Instrução		
Sem escolaridade	111	17,6
Fundamental incompleto	333	52,7
Fundamental completo	33	5,2
Médio incompleto	54	8,5
Médio completo	72	11,4
Superior Incompleto	19	3,0
Superior Completo	10	1,6
Renda familiar (Salário Mínimo)		
Até um	370	56,3
Entre um e 3	223	33,9
Entre 3 a 5	41	6,2
Mais de 5	24	3,6

Tabela 3. Tipos de fissuras e histórico familiar dos fissurados.

Variáveis	n=692	%
Tipo de fissura		
FP	155	22,8
FL Unilateral	125	18,4
FL Bilateral	33	4,9
FLP Unilateral	241	35,4
FLP Bilateral	125	18,4
Raras	1	0,1
Lado afetado		
Direito	124	26,1
Esquerdo	215	45,1
Ambos	137	28,8
Sindrômico		
Positivo	34	5,0
Negativo	651	95,0
Alterações sistêmicas		
Presente	185	28,9
Ausente	456	71,1
Histórico familiar de fissurados		
Presente	215	31,7
Ausente	463	68,3
Grau de parentesco		
Pai	9	4,7
Mãe	9	4,7
Tios	33	17,3
Primos	95	49,7
Irmãos	25	13,1
Sobrinhos	8	4,2
Avós	8	4,2
Bisavós	4	2,1

Tabela 4. Características dos genitores dos fissurados.

Variáveis	n=692	%
Beneficiário de programa social		
Sim	188	62,3
Não	114	37,7
Grau de instrução materna		
Sem escolaridade	27	9,4
Fundamental incompleto	77	26,8
Fundamental completo	26	9,0
Médio incompleto	56	19,4
Médio completo	79	27,4
Superior Incompleto	7	2,4
Superior Completo	16	5,6
Idade materna na gestação (anos)		
15 a 25	311	49,7
26 a 35	249	39,8
36 a 45	60	9,6
46 a 55	4	0,6
Mais de 55	2	0,3
Idade paterna na gestação		
15 a 25	180	32,5
26 a 35	247	44,7
36 a 45	91	16,5
46 a 55	20	3,6
Mais de 55	15	2,7

A tabela 5 ilustra o resultado das associações entre o tipo de fissura e variáveis como gênero, cor da pele, uso de álcool, fumo e drogas na gestação e idade materna durante o mesmo período. A relação gênero/tipo de fissura, demonstrou ser estatisticamente significativa. Para o sexo masculino, a FLP correspondeu a 63,7% da amostra, enquanto que para o feminino este número foi de 44,2% ($p < 0,05$).

No tocante à associação tipo de fissura/ cor da pele, observou-se que para os grupos que se autodeclararam como brancos, negros e amarelos a FLP unilateral foi a mais prevalente, seguida da FP. No grupo de pardos, apesar da FLP unilateral ter sido a mais prevalente, a segunda mais

prevalente foi a FLP bilateral. Para o grupo que se declarou como índio, a FP foi a mais prevalente, seguida da FLP unilateral ($p>0,05$).

Na associação entre os tipos de fissuras e o uso de álcool e fumo na gestação (tabela 5), não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. A distribuição dos tipos de fissuras para os que beberam/fumaram e os que não os fizeram foi similar ($p>0,05$). Em relação aos que usaram drogas na gestação, o grupo que respondeu positivamente ao uso teve maior prevalência da FP (40%), mas esta associação também não apresentou diferença significativa ($p>0,05$).

Embora não evidenciados na tabela 5, os medicamentos mais utilizados foram os analgésicos (26,3%), antibióticos (13,9%) e antieméticos (10,2%). 74,8% das mães relataram o uso de suplementação vitamínica, e o uso de ácido fólico puro ou conjugado a outra vitamina foi positivo para 47,2% das mães. 67,9% das genitoras referiram algum problema médico durante o período gestacional, sendo a hipertensão (33%) e a infecção urinária (29,4%) os mais comuns.

Em relação à associação entre idade materna na gestação e o tipo de fissura, no de 36 a 45 anos, FP foi predominante, com 32,2% dos casos. Os grupos com faixa etária mais avançada tiveram um número pequeno de amostras, e os grupos mais jovens mantiveram o padrão de maior frequência para FLP unilateral, seguido de FP, embora sem significância estatística ($p>0,05$).

Não houve diferença significativa entre os tipos de fissura, quando associados com o uso de suplementação vitamínica na gravidez ($p>0,05$), como se observa na tabela 6. Notou-se que a proporção de FLP foi preponderante no grupo sem suplementação (62,2%) e que o grupo que utilizou apenas outras vitaminas, fora o ácido fólico e sulfato ferroso, foi o que teve maior prevalência de FP (36,8%). A relação entre os tipos de fissuras e o histórico familiar de fissurados também não apresentou diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$).

A tabela 7 apresenta os tipos de fissuras agrupados sem considerar a lateralidade, em associação com as variáveis já apresentadas. Observa-se que mesmo após este agrupamento só houve significância estatística para a variável gênero, com a FLP proporcionalmente mais

prevalente no sexo masculino e a FP em 27,9% das mulheres e em apenas 17,6% dos homens ($p < 0,001$).

Tabela 5. Associação entre os tipos de fissuras e gênero, cor da pele, uso de substâncias e idade materna.

Variáveis	Tipo de fissura											
	FP		FL Unilateral		FL Bilateral		FLP Unilateral		FLP Bilateral		Raras	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Gênero*												
Masculino	59	17,6	51	15,2	11	3,3	139	41,4	75	22,3	1	0,3
Feminino	96	27,9	74	21,5	22	6,4	102	29,7	50	14,5	-	-
Cor da pele												
Branco	43	27,0	27	17,0	4	2,5	52	32,7	33	20,8	-	-
Pardo	39	18,2	38	17,8	10	4,7	83	38,8	43	20,1	1	0,5
Negro	53	23,3	48	21,1	14	6,2	74	32,6	38	16,7	-	-
Índio	4	40,0	2	20,0	1	10,0	3	30,0	-	-	-	-
Amarelo	6	21,4	2	7,1	3	10,7	13	46,4	4	14,3	-	-
Uso de álcool na gestação												
Sim	25	18,9	24	18,2	4	3,0	55	41,7	24	18,2	-	-
Não	121	23,6	97	18,9	26	5,1	174	34,0	93	18,2	1	0,2
Fumo na gestação												
Sim	18	25,0	13	18,1	1	1,4	30	41,7	10	13,9	-	-
Não	113	22,6	110	19,1	29	5,0	199	34,6	106	18,4	1	0,2
Uso de drogas ilícitas na gestação												
Sim	4	40,0	1	10,0	-	-	3	30,0	2	20,0	-	-
Não	140	23,0	114	18,8	29	4,8	214	35,2	110	18,1	1	0,2
Idade materna na gestação (anos)												
15 a 25	63	20,5	50	16,3	15	4,9	116	37,8	63	20,5	-	-
26 a 35	61	25,1	48	19,8	10	4,1	84	34,6	39	16,0	1	0,4
36 a 45	19	32,2	15	25,4	3	5,1	16	27,1	6	10,2	-	-
46 a 55	-	-	-	-	1	25,0	1	25,0	2	50,0	-	-
Mais de 55	-	-	1	50,0	-	-	1	50,0	-	-	-	-

* $p < 0,05$

Tabela 6. Associação entre os tipos de fissuras e o uso de suplementação vitamínica e histórico familiar de fissurados

Variáveis	Tipo de fissura											
	FP		FL		FL		FLP		FLP		Raras	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Suplementação vitamínica												
Sem suplementação	18	16,1	20	17,9	4	3,6	52	46,4	18	16,1	-	-
Ácido fólico	28	31,8	16	18,2	1	1,1	25	28,4	18	20,5	-	-
Sulfato ferroso	31	24,4	27	21,3	11	8,7	36	28,3	22	17,3	-	-
Outras vitaminas	14	36,8	7	18,4	-	-	9	23,7	8	21,1	-	-
Ácido fólico + Sulfato ferroso	18	26,9	10	14,9	4	6,0	24	35,8	11	16,4	-	-
Ácido fólico + outra vitamina	2	22,2	3	33,3	-	-	3	33,3	1	11,1	-	-
Histórico Familiar												
Presente	42	19,9	31	14,7	14	6,6	78	37,0	46	21,8	-	-
Ausente	109	23,9	93	20,4	18	3,9	158	34,6	77	16,9	1	0,2

* $p < 0,05$

A tabela 8 ilustra comparativamente os achados deste estudo e os resultados de outros levantamentos epidemiológicos nacionais. Observa-se que na maioria dos estudos a FLP foi a mais frequente, com exceção dos estudos de Cerqueira¹¹, que foi feito em São Paulo, e França¹², em Santa Catarina, já que ambos encontraram a FP como a mais prevalente. Houve semelhança entre os tipos de fissuras mais prevalentes descritos neste trabalho e aqueles descritos por Gardenal⁵, o qual evidenciou a FL como sendo a segunda mais prevalente e a FP como o tipo menos encontrado.

Tabela 7. Tipos de fissuras agrupados relacionados a gênero, cor da pele, uso de substâncias, idade materna e histórico familiar de fissurados.

Variáveis	Tipo de fissura						p
	FP		FL		FLP		
	n	%	n	%	n	%	
Gênero*							
Masculino	59	17,6	62	18,5	214	63,7	
Feminino	96	27,9	96	27,9	152	44,2	<0,001
Cor da pele							
Branco	43	27,0	31	19,5	85	52,1	
Pardo	39	18,2	48	22,5	126	58,9	
Negro	53	23,3	62	27,3	112	49,3	
Índio	4	40,0	3	30,0	3	30,0	
Amarelo	6	21,4	5	17,8	17	60,7	0,206
Etilismo na gestação							
Sim	25	18,9	28	21,2	79	59,9	
Não	121	23,6	123	24,0	267	52,2	0,282
Tabagismo na gestação							
Sim	18	25,0	17	19,5	40	55,6	
Não	130	22,6	139	24,1	305	53,0	0,657
Uso de drogas ilícitas na gestação							
Sim	4	40,0	1	10,0	5	50	
Não	140	23,0	143	23,6	324	53,3	0,395
Idade materna na gestação (anos)							
15 a 25	63	20,5	65	21,2	179	58,3	
26 a 35	61	25,1	58	23,9	123	50,6	
36 a 45	19	32,2	18	30,5	22	37,3	
46 a 55	-	-	1	25	3	75,0	
Mais de 55	-	-	1	50,0	1	50	0,113
Histórico familiar de fissurados							
Presente		19,9	45	21,3	124	58,8	
Ausente	109	23,9	111	24,3	235	51,5	0,226

* $p < 0,05$

Tabela 8. Prevalência das fissuras orofaciais em comparação com outros estudos

Estudo	Estado Brasileiro	FLP %	FP %	FL %
CERQUEIRA ¹¹ , M.N., 2005	SP	33,2	41,4	24,4
GARDENAL ⁵ , M., 2011	MS	42,8	26,2	39,5
FRANÇA ¹² , C.M.C., 2003	SC	30,6	40,2	22,3
DI NINNO ⁴ , C.Q.M.S., 2011	MG	49,0	26,0	19,0
FREITAS ⁹ , M.C.A., 2013	BA	47,3	28,3	24,1
PRESENTE ESTUDO	BA	53,8	22,8	23,3

8. DISCUSSÃO

Embora o estado da Bahia possua 417 municípios, existem apenas três centros de referência para o atendimento a pacientes fissurados. O presente estudo revelou que a grande maioria dos pacientes da amostra utilizada foi proveniente do Centro de Anomalias Craniofaciais do Hospital de Irmã Dulce. Provavelmente, isto se deve ao fato deste ser o mais antigo centro de referência para tratamento de fissurados no estado e assim, possuir um maior volume de atendimentos. Além disso, as Obras Sociais de Irmã Dulce do Hospital Santo Antônio (OSID) são conhecidas nacional e internacionalmente e recebem apoio financeiro de inúmeras instituições públicas e privadas.

Cerca de 44,4% dos pacientes na amostra analisada foram provenientes da região metropolitana de Salvador, 53,8% provinham do interior do estado e 1,8% eram de outros estados brasileiros. Coutinho¹³ obteve achados semelhantes no estado Pernambuco e identificou 42,8% dos pacientes provenientes da região metropolitana de Recife e 57,2% oriundos do interior. Contudo, Di Ninno⁴ descreveu que, em Minas Gerais, 61% dos pacientes pertenciam à região metropolitana de Belo Horizonte, 38,5% eram do interior e 0,5%, de outros estados. Estes resultados parecem indicar uma alta concentração de casos de fissurados nas regiões metropolitanas. Hipotetiza-se que, de fato, possa ocorrer um maior número de casos nestas localidades ou então, que estas ainda continuam sendo consideradas pelos pacientes e/ou seus familiares como os locais de primeira opção para o tratamento de

fissurados. No presente estudo, em relação ao tipo de área de procedência, observou-se que 74,8% dos pacientes foram originários de zona urbana e 25,2% de zona rural. Meng¹⁴, em pesquisa realizada na China, descreveu 56,3% de pacientes provenientes de zona rural e 43,8% da zona urbana.

Quando foram associados os tipos de fissura à microrregião de procedência do paciente encontrou-se diferença estatisticamente significativa. Enquanto nas Microrregiões de Ilhéus/Itabuna e Jequié as FLP (57,1% e 65,5%) foram predominantes, seguidas das FL (38,1% e 20,7%) e FP (4,8% e 13,8%), na microrregião de Vitória da Conquista predominaram as FL (42,5%), seguidas de FLP (30,5%) e FP (27,5%) e na microrregião de Salvador a ordem de ocorrência foi ainda diferente, com FLP (51,3%), seguida de FP (26,2%) e FL (21,8%). Coutinho¹³ relatou uma maior ocorrência de FLP na região do agreste pernambucano, FP na região metropolitana de Recife e um predomínio das FL na região do sertão. Estes achados parecem deixar claro uma provável influência de fatores ambientais na ocorrência dos diferentes tipos de fissuras. Destaca-se o fato de que Coutinho¹³ encontrou um predomínio de FP na região da capital e no presente estudo a FP também apresentou um percentual elevado em Salvador, embora a FLP tenha sido mais frequente. Apesar de os dados desta pesquisa não nos permitirem fazer tal afirmação, geralmente é nos grandes centros que ocorre o maior nível de exposição à poluição ambiental, o que poderia influenciar na ocorrência deste achado, o qual já foi descrito por Loffredo¹⁵. Por outro lado, as fissuras labiais, supostamente mais relacionadas a fatores hereditários¹⁵, foram mais prevalentes nas regiões menos populosas, que têm municípios pequenos, mais propensos à ocorrência de consanguinidade entre os genitores¹³. Uma pesquisa feita no estado do Missouri, nos EUA, demonstrou uma diferença estatisticamente significativa entre neonatos portadores de fissuras faciais advindos de zona urbana e rural¹⁶.

Ao se analisar os tipos de fissuras encontrados, observou-se uma maior ocorrência de portadores de FLP, o que corroborou dados publicados na literatura mundial^{4,5,11,14,15,17,18,19,20}. As classificações seguintes, de FP e FL, com proporções semelhantes, mas com leve predomínio das FP, ratificou os achados de Meng, Di Ninno, e Freitas^{4,9,14}. Outros trabalhos realizados no Brasil encontraram um predomínio das FL sobre as FP^{12,15,17,18,19}. Embora não tenha sido objeto de investigação desta pesquisa, sabe-se que tais variações fenotípicas em diferentes localidades podem ser decorrentes de polimorfismos genéticos, os quais estão relacionados à ancestralidade da população em questão.

Embora a maioria dos casos deste estudo tenha ocorrido no sexo masculino, confirmado os resultados descritos por outros autores^{18,21}, esta diferença não foi significativa. Porém, ao se relacionar cada tipo de fissura separadamente, constatou-se influência significativa do gênero. Foi demonstrada uma maior distribuição de FLP para ambos os sexos, mas a FP foi muito mais frequente no sexo feminino, quando comparado ao masculino. França, Freitas, Loffredo e Cerqueira descreveram a FP como fissura predominante no sexo feminino e FLP como a mais prevalente no masculino em suas amostras^{9,11,12,15}.

As fissuras unilaterais foram mais prevalentes do que as bilaterais e, assim como a maioria dos achados da literatura mundial, observou-se que o lado esquerdo foi significativamente mais afetado^{5,11,12,14,17}. Os únicos dados publicados que evidenciaram maior prevalência de fissuras no lado direito foram aqueles descritos no estudo de Taher, no Teerã, e Borkar et al, na Arábia Saudita, que observaram alta incidência de fissura isolada de lábio no lado esquerdo e o lado direito foi identificado como a região mais afetada nas FLP^{22,23}. Não há, ainda, uma explicação definitiva para esta predominância de fissuras no lado esquerdo. Acredita-se que, no início da gestação, haja um maior aporte de sangue no lado direito do concepto devido à maior pressão sanguínea na artéria carótida interna direita²⁴.

Os resultados da presente investigação revelaram que somente 5% dos pacientes entrevistados eram portadores de alguma síndrome. Todos estes eram portadores da Sequência de Pierre Robin (dados não exibidos). Estes achados corroboram os resultados de Varandas et al e Cerqueira^{11,25}, sobre a síndrome de Pierre Robin ser a mais encontrada em pacientes fissurados.

Entre os 692 pacientes, 215 apresentaram histórico familiar positivo para fissurados (31,7%), um achado muito superior ao encontrado na China por Meng (6,6%)¹⁴, e mais próximo ao encontrado no Brasil, no estado do Mato Grosso do Sul, por Gardenal⁵, que encontrou um percentual de 24,6% dos pacientes com histórico familiar positivo. Entre os casos com histórico familiar, 58% dos pacientes eram portadores de FLP. A existência de um componente hereditário associado ao desenvolvimento das FL/P, foi primeiramente observada em 1946, por Fogh-Andersen²⁶. Loffredo, em estudo caso-controle publicado em 1994, observou que todos os casos de fissura labial ou lábio-palatina que apresentaram antecedentes familiares de fissuras referiram-se à história de fissura labial ou lábio-palatina e nunca de fissura palatina¹⁵. Outro aspecto digno de nota foi o fato de primos representarem o grau de

parentesco mais afetado no presente estudo. Achados semelhantes foram encontrados por Souza-Freitas²⁷ et al. em Bauru, São Paulo. Neste estudo os autores descreveram que houve um maior número percentual de parentes de segundo grau que exibiram fissuras em relação aos parentes de primeiro grau (irmãos e genitores), os quais incluíam tios, tias e avós. Embora os primos não tenham sido citados neste estudo, 20,1% da amostra representou o grupo de parentes de segundo grau com anomalias. Este achado sugere a realização de mais estudos genéticos que abordem esta relação familiar.

Relacionar a etnia de acordo com a autopercepção do indivíduo e a ocorrência de fissuras, no Brasil, representa um grande desafio, uma vez que a população brasileira caracteriza-se por ser eminentemente miscigenada. Sendo um país com dimensões geográficas expressivas, o processo de colonização e imigração não ocorreu de maneira uniforme quando se compara as diferentes regiões geográficas do país. Enquanto no Nordeste a contribuição africana é alta e na região Norte a contribuição dos nativos americanos é marcante, a influência de ameríndios e africanos na região Sul é bem menos pronunciada^{28,29,30}. Tradicionalmente os estudos tendem a classificar os grupos quanto à raça/etnia pela cor de pele. Contudo, nem a cor da pele nem as características associadas (estilo do cabelo, formato do nariz e espessura do lábio) podem adequadamente diferenciar uma população miscigenada³⁰. Por exemplo, ao passo que 87% dos brasileiros apresentam mais de 10% de ancestralidade africana, 48% dos afrodescendentes brasileiros se autoclassificam como brancos³⁰. Este estudo encontrou uma maior prevalência de FL/P em indivíduos que se autodeclararam como negros, seguidos por pardos e brancos, um achado diferente dos estudos realizados em outras regiões do país, que encontraram uma maior ocorrência em indivíduos de pele branca^{5,31,32,33}. Mas, diante do exposto anteriormente, este dado é difícil de ser interpretado pois a autopercepção de cor pode variar na concepção de cada indivíduo como também ser influenciada pelo perfil cultural de uma dada população. O estudo de Pena³⁰, demonstrou que é pobre a relação entre cor da pele e ancestralidade na população brasileira. Quando a autopercepção da cor da pele foi associada aos tipos de fissura, o presente estudo evidenciou maior associação da FLP, seguida de FL e FP para negros e pardos, ao passo que aqueles que se autodeclararam como brancos apresentaram as FP e FL, respectivamente em segundo e terceiros lugares de ocorrência. O estudo de Gardenal⁵, realizado no Mato Grosso do Sul, encontrou uma distribuição semelhante para negros e pardos, mas para os brancos as FL foram mais frequentes, seguidas de FLP e FP.

A faixa etária materna na gestação mais frequente encontrada entre os portadores de fissura deste trabalho é considerada como de baixo risco gestacional pelo Ministério da Saúde³⁴. Neste estudo 49,7% das mães de fissurados tinham entre 15 e 25 anos na gestação. Um percentual menor está distribuído nas faixas consideradas de risco gestacional, ou seja, menor que 17 anos e maior que 35 anos. Um estudo epidemiológico realizado na China, com 4268 pacientes portadores de FL/P, no período de 1996 e 2005, encontrou a maior proporção de mães de fissurados na faixa entre 25 e 29 anos de idade¹⁴. A idade materna tem sido extensivamente estudada como um fator de risco para o desenvolvimento de fissuras, mas os resultados são conflitantes. Há estudos que descreveram uma associação positiva entre um aumento da idade materna e o desenvolvimento de fissuras e outros que não observaram esta relação^{35,36,37,38}. No presente estudo a idade materna também não foi um fator que influenciou significativamente a distribuição dos casos entre os tipos de fissuras.

Um baixo nível socioeconômico indicado, entre outras coisas, pela baixa renda e baixa escolaridade materna, tem sido implicado como um importante fator relacionado à ocorrência de defeitos de desenvolvimento, como as fissuras orofaciais. O nível educacional é considerado um indicador confiável para definir o status socioeconômico e é refletido na habilidade pessoal em interpretar informações relacionadas à saúde. A renda se relaciona diretamente com as condições materiais que influenciam a saúde, como condições de moradia, cuidados médicos e estilo de vida³⁹. Neste trabalho, a população estudada se caracterizou por ter um baixo índice de educação e baixa renda. 45,2% das mães de fissurados revelaram ter estudado até o ensino fundamental. 56,3% das famílias relataram possuir uma renda mensal de até um salário mínimo, o qual, no Brasil, é o equivalente a US\$ 327 dólares. 62,3% dos pesquisados eram beneficiários de algum programa social direcionado à população de baixa renda. Esta tendência se mostra mais acentuada quando se observa que 90% das famílias viviam com a renda mensal de até 3 salários mínimos. Estes achados concordam com outros trabalhos publicados na literatura nacional e internacional^{5,11,40}. Porém, urge salientar que os dados obtidos neste levantamento podem não corresponder exatamente à realidade desta população. Procede a possibilidade de que as famílias de mais alta renda podem não ter procurado atendimento e/ou tratamento nos centros pesquisados, os quais pertencem ao serviço público de saúde.

Este estudo não encontrou uma influência significativa do consumo de álcool na distribuição da amostra entre os tipos de fissuras. Embora o impacto negativo do uso de álcool no

desenvolvimento fetal seja bem estabelecido⁴⁰, a sua influência na formação de fissuras faciais ainda tem levantado questionamentos. Algumas evidências epidemiológicas indicam que a relação entre o uso de álcool durante a gravidez e as malformações congênitas, varia de acordo com a quantidade da ingestão de álcool. Um estudo caso-controle de base populacional mostrou que mesmo um baixo nível de consumo de álcool durante a gravidez esteve significativamente associado a um elevado risco de fissuras orofaciais na prole⁴¹. Outros estudos concluíram que não houve associação significativa entre os baixos níveis de ingestão materna de álcool e o aumento do risco de fissuras orais^{42,43}. Leite⁴⁴, num estudo caso-controle, observou associação positiva entre o consumo de álcool no primeiro trimestre da gestação e o desenvolvimento de fissuras, com uma estimativa de risco de 2,08 (IC 95 % 1,27-3,41) e 2,89 (IC 95 % 1,25-8,30), respectivamente, para FL ± P e FP.

Embora não tenha sido realizada uma estimativa de risco neste estudo, observou-se que em relação ao tabagismo materno durante a gestação, 10,4% das mães afirmaram ter fumado. Achado semelhante foi descrito por Gardenal⁵, em levantamento epidemiológico realizado no estado do Mato Grosso do Sul (10,9%), ao passo que Meng¹⁴, na China registrou um percentual um pouco maior (16,5%). Neste estudo, não foi encontrada uma associação significativa entre o fumo durante a gestação e a classificação das fissuras. A literatura pesquisada apresenta resultados controversos com relação à influência do tabagismo na gestação. Wyszynski e Beaty revisaram a literatura referente a associação entre a exposição materna ao tabagismo e fendas orofaciais não sindrômicas até 1995 e publicaram uma meta-análise sobre este tema em 1997⁴⁵. Dos onze estudos incluídos na meta-análise, uma associação significativa foi encontrada em 5 deles, sendo 4 referentes a FL ± P e 1 sobre FP isolada. Outros estudos não encontraram um aumento no risco para fissuras^{46,47}. Mas a maioria dos estudos mais recentes parece concordar com a hipótese de uma associação positiva^{46,48,49}.

O achado para o uso de drogas ilícitas não foi significativo na amostra e provavelmente não condiz com a realidade, já que apenas 1,4% das mães relataram o hábito. Sabe-se que neste tipo de estudo, realizado através de entrevista, pode haver dificuldade em se determinar a exposição a estas substâncias. Os indivíduos podem relutar declarar uso de drogas ilícitas em virtude das conotações morais negativas associadas a esta prática, pelo potencial de implicações legais ou até mesmo pelo fato de se associarem este hábito nocivo ao desenvolvimento da fissura em seu filho (a) e desta forma, se sentirem culpados. Isto poderia

conduzir a um viés na interpretação dos resultados⁵⁰. Forrester e Merz, em um estudo realizado no Hawaii entre os anos 1986 e 2002 observaram uma relação estatisticamente significativa entre o uso materno de metanfetamina, maconha ou cocaína com o desenvolvimento de fissuras orais, mas não classificaram as fissuras quanto ao tipo⁵⁰. No estudo caso-controle publicado por Beaty et al⁵¹, em Maryland (EUA), entre 1992 e 1998, não houve associação estatisticamente significante entre o uso de drogas ilícitas e fissuras orais.

Nesta pesquisa 47,5% das mães afirmaram ter usado algum tipo de suplementação vitamínica na gravidez, sendo que, quando se considera apenas suplementos contendo ácido fólico, puro ou associado com outras vitaminas, este número foi de 23,7%. Tal percentual difere daquele descrito por Little⁵², no Reino Unido, onde 79% das mães de portadores de FL ± P e 76% das mães de portadores de FP relataram o uso de suplementação. Nesta mesma pesquisa, que se tratava de um estudo caso-controle, não foi encontrada relação entre a ingestão de altas doses de folato e um possível efeito protetor para o desenvolvimento de fissuras⁵². Contrariamente a isto, a literatura traz outros indícios de que a administração de complexos vitamínicos contendo ácido fólico em períodos pré-concepcionais pode reduzir o risco de gerar crianças com tais malformações^{15,53,54,55}. Tal ação, como se percebe, não tem sido observada em todas as populações, sugerindo a existência de um efeito de regulação genética para este fenômeno⁵⁶. Os resultados do presente estudo parecem indicar que o uso de ácido fólico ou outro tipo de suplementação vitamínica não apresentou influência significativa quanto ao tipo de fissura dos pacientes.

Este estudo objetivou caracterizar o perfil do portador de FL/PNS no estado da Bahia e aprofundar o conhecimento acerca da possível influência de fatores ambientais na etiologia das fissuras. Dado que o principal objetivo da pesquisa epidemiológica é o aprimoramento da assistência à saúde, espera-se que a análise destas informações seja útil para o planejamento, organização e avaliação dos serviços de atendimento aos fissurados.

9. CONCLUSÕES

Dentre os usuários dos centros de referência para tratamento de fissurados no estado da Bahia, prevaleceu a FLP, a forma com maior número de estruturas envolvidas e maior comprometimento estético e funcional. O lado esquerdo foi significativamente mais acometido. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao gênero e, quanto à auto-percepção da cor da pele, predominaram os negros, seguidos por pardos e brancos. A maioria dos pacientes era proveniente de famílias de baixa renda e escolaridade. A idade materna na gestação predominante foi de 15 a 25 anos e a maior parte dos pacientes não apresentava histórico familiar de fissurados.

Embora este estudo não tenha realizado uma análise do risco decorrente da relação existente entre o tipo de fissura e fatores externos, observou-se que apenas o gênero e a microrregião de origem influenciaram, de forma estatisticamente significante, as fissuras encontradas.

REFERÊNCIAS

- 1- Murray T, Taub MA, Ruczinski I, Scott AF, Hetmanski JB, Schwender H, Patel P, Zhang TX, et al. Examining markers in 8q24 to explain differences in evidence for association with cleft lip with/without cleft palate between Asians and Europeans. *Genet Epidemiol.* 2012 May;36(4):392-9. doi: 10.1002/gepi.21633. Epub 2012 Apr 16.
- 2- Rodrigues K, Sena MF, Roncalli AG, Ferreira MA. Prevalence of orofacial clefts and social factors in Brazil. *Braz Oral Res.* 2009 Jan-Mar;23(1):38-42.
- 3- Nunes LMN et al. Fissuras orais e sua notificação nos sistemas de informação: análise da Declaração de Nascidos Vivos (DNV) em Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro, 1999-2004. *Ciência & Saúde coletiva*, 15 (2):345-352, 2010.
- 4- Di Ninno, C.Q.M.S. et al. Levantamento epidemiológico dos pacientes portadores de fissura de lábio e/ou palato de um centro especializado de Belo Horizonte. *Rev Cefac.*,2011.
- 5- Gardenal, M. et al. Prevalência de fissuras orofaciais diagnosticadas em um serviço de referência em casos residentes no estado de Mato Grosso do Sul. *Arq. Int. Otorrinolaringol.* v.15, n.2, p.133-41, 2011.
- 6- Murray JC. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. *Clin Genet* 2002; 61: 248-256.
- 7- Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. *Clin Genet* 2002; 61: 248-256.
- 8- Leite ISCG, Koifman S. Oral clefts, consanguinity, parental tobacco and alcohol use: a case-control study in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz Oral Res.* 2009; 23: 31-7.
- 9- Freitas MCA et al. Estudo epidemiológico das fissuras labiopalatinas na Bahia. *Revista UNINGÁ, Maringá – PR*, n.37, p. 13-22 jul./set. 2013.

10-Silva Filho OG, Ferrari J, Mauro F, Rocha DL, Freitas JAS. Classificação das fissuras lábio-palatais: breve histórico, considerações clínicas e sugestões de modificação. Rev Bras Cir. 1992, 82(2).

11- Cerqueira, M.N. et al. Ocorrência de fissuras labiopalatais na cidade de São José dos Campos-SP. Rev Bras Epidemiol. v.08, n.2, p.161-6, 2005.

12- França, C.M.C.; Locks, A. Incidência das fissuras lábio-palatinas de crianças nascidas na cidade de Joinville(SC) no período de 1994 a 2000. J Bras Ortodon Ortop Facial. v. 8, n. 47, p. 429-36, 2003.

13- Coutinho, A.L.F. et al. Perfil epidemiológico dos portadores de fissuras orofaciais atendidos em um Centro de Referência do Nordeste do Brasil. Rev Bras Saúde Matern Infant. v.9, n.2, p.149-56, 2009.

14- Meng T, Shi B, Zheng Q, Wang Y, Li S. Clinical and epidemiologic studies of nonsyndromic cleft lip and cleft palate in China: analysis of 4268 cases. Ann Plast Surg. 2006, 57(3):264-69.

15- Loffredo L, Freitas J, Grigolli A. Prevalência de fissuras orais de 1975 a 1994. Rev Saúde Pública. 2001; 35: 571-5.

16-Missouri. Department of Health. Center for Health Information Management & Epidemiolog. Provisional statistics. Missouri Monthly Vital Stat. 2000; 34(1).

17- Graziosi, MAOC, Bottino MA, Castilho Salgado MA. Prevalência das Anomalias Labiais e/ou palatais, entre pacientes que frequentavam o Centro de Tratamento das Deformidades Labiopalatais da Faculdade de Odontologia, Campus de São José dos Campos- Unesp 1991/1992. Pós-Grad Rev Fac Odontol São José dos Campos 1998; 1(1): 47-53

- 18- Freitas MMD. Fissuras lábio e/ou palatinas: estudo epidemiológico de 100 pacientes atendidos na Fundação São Lucas em Aracaju – Sergipe (dissertação de mestrado). Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2000.
- 19- Collares MVM, Westphalen ACA, Costa TCD, Goldim JR. Fissuras lábio-palatinas: incidência e prevalência da patologia no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Um estudo de 10 anos. *Revista AMRIGS*, POA 1995;39(3): 183-8.
- 20- Rajabian MH, Sherkat M. An epidemiologic study of oral clefts in Iran: analysis of 1.669 cases. *Cleft Palate Craniofac J*. 2000, 37(2):191-96.
- 21- Nagem Filho H, Moraes N, Rocha RGF. Contribuição para o estudo da prevalência das más formações congênitas lábio-palatais na população escolar de Bauru. *Rev Fac Odont S Paulo* 1968; 6(2): 111-28.
- 22- Taher AAY. Cleft lip and palate in Tehran. *Cleft Palate Craniofac J* 1992; 29:15-6.
- 23- Borkar AS, Mathur AK, Mahaluxmivala S. Epidemiology of facial clefts in the central province of Saudi Arabia. *Br J Plast Surg* 1993; 46:673-5.
- 24- Freitas, JAS, et al. Informações atuais sobre a caracterização das fissuras orofaciais no Brasil. *Bras. Oral. Res.*, 2004; 18: 128-33.
- 25- Varandas ET, Regis LAF, Furtado PGC, Guimarães SMF. Malformações congênitas associadas às fissuras lábio-palatais: análise de 22 casos. *Rev Odontol Univ Santo Amaro* 1997; 2(3): 15-8.
- 26- Fogh-Andersen P. Harelip and cleft palate; 1,000 patients submitted to operation. *Acta Chir Scand*. 1946 Jul 6;94(3/4):213-42.
- 27- Souza-Freitas et al. Tendência Familiar das fissuras lábio-palatais. *R Dental Press Ortodon Ortop Facial Maringá*, v. 9, n. 4, p. 74-78, jul./ago. 2004.

- 28- Bortolini MC, Salzano FM, Bau CH, Layrisse Z, Petzl-Erler ML, Tsuneto LT, Hill K, Hurtado AM, Castro-De-Guerra D, Bedoya G, Ruiz-Linares A. Y-chromosome biallelic polymorphisms and Native American population structure. *Ann Hum Genet.* 2002 Jul;66(Pt 4):255-9.
- 29- Leite ISCG, Koifman S. Oral clefts, consanguinity, parental tobacco and alcohol use: a case-control study in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz Oral Res.* 2009; 23: 31-7.
- 30- Pena SDJ, Di Pietro G, Moraes MF et al. The genomic ancestry of individuals from diferente geographical regions of Brazil is more uniform than expected. *PLOS.* 2011;6:2.
- 31- Freitas S, A.B. et al. Fissuras labiopalatinas: estudo sobre a população assistida por um serviço de referência no estado de Minas Gerais. *Arquivo em Odontologia.* v.45, n. 2, p.107-12, abr./jun., 2009.
- 32- Freitas e Silva, D.S. Estudo descritivo de fissuras labiopalatinas relacionadas a fatores individuais, sistêmicos e sociais. *RGO.* v.56, n.4, p.387-91, out./dez., 2008.
- 33- Sandrini, F.A.L. et al. Estudo familiar de pacientes com anomalias associadas às fissuras labiopalatinas no Serviço de Defeitos da face da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Facial.* v.06, n.2, p.57-68, 2006.
- 34- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Gestante de alto risco: sistemas estaduais de referência hospitalar à gestante de alto risco. Brasília: Ministério da Saúde; 2001.
- 35- Womersley J, Stone DH. Epidemiology of facial clefts. *Arch DiChild.*1987;62: 717–720.
- 36- Shaw GM, Croen LA, Curry CJ. Isolated oral cleft malformations: associations with maternal and infant characteristics in a California population. *Teratology.* 1991;43:225–228.
- 37- Vieira AR, Orioli IM, Murray JC. Maternal age and oral clefts: a reappraisal. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;94:530 –535.

- 38- Perry TB, Fraser FC. Paternal age and congenital cleft lip and cleft palate. *Teratology*. 1972;6:241–246.
- 39- Lynch J, Kaplan G. Socioeconomic position. In: Berkman LF, Kawachi I, eds. *Social epidemiology*. New York, NY: Oxford University Press, 2003:13–35.
- 40- Riley EP, Mattson SN, Li TK, et al. Neurobehavioral consequences of prenatal alcohol exposure: an international perspective. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27:362–373. [PubMed: 12605086].
- 41- Munger RG, Romitti PA, Daack-Hirsch S, et al. Maternal alcohol use and risk of orofacial cleft birth defects. *Teratology* 1996;54:27–33. [PubMed: 8916367].
- 42- Shaw GM, Wasserman CR, Lammer EJ, et al. Orofacial clefts, parental cigarette smoking, and transforming growth factor-alpha gene variants. *Am J Hum Genet* 1996b;58:551–561.
- 43- Meyer KA, Werler MM, Hayes C, et al. Low maternal alcohol consumption during pregnancy and oral clefts in offspring: the Slone Birth Defects Study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67:509–514. [PubMed: 14565622] .
- 44- Leite ICG, Koiffman S., Oral clefts and parental tobacco and alcohol use: a case-control study at Rio de Janeiro, Brazil. *Braz Oral Res* 2009;23(1):31-7.
- 45- Wyszynski, D. F.; Duffy, D.L. & Beaty, T.H. , 1997. Maternal cigarette smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Cleft Palate and Craniofacial Journal*, 34:206-210.
- 46- Lieff S, Olshan AF, Werler M, et al. Maternal cigarette smoking during pregnancy and risk of oral clefts in newborns. *Am J Epidemiol* 1999;150:683–694.
- 47- Romitti PA, Sun L, Honein MA, et al. Maternal periconceptional alcohol consumption and risk of orofacial clefts. *Am J Epidemiol* 2007;166:775–785.
- 48- Chung KC, Kowalski CP, Kim HM, et al. Maternal cigarette smoking during pregnancy and the risk of having a child with cleft lip/palate. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:485–491.

49- Little J, Cardy A, Munger RG. Tobacco smoking and oral cleft: a meta-analysis. *Bulletin of the World Organization*. 2004, 82(3):213-23.

50- Forrester, M.B., Merz, R.D., Risk of Selected Birth Defects with Prenatal Illicit Drug Use, Hawaii, 1986–2002. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 70: 7–18, 2007.

51- Beaty, T. H., Wang, H., Hetmanski, J. B., Fan, Y. T., Zeiger, J. S., Liang, K. Y., Chiu, Y. F., Vanderkolk, C. A., Seifert, K. C., Wulfsberg, E. A., Raymond, G., Panny, S. R., and McIntosh, I. 2001. A case-control study of nonsyndromic oral clefts in Maryland. *Ann. Epidemiol.* 11:434–442.

52- Little J, Gilmour M, Mossey PA, Fitzpatrick D, Cardy A, Clayton-Smith J, Fryer AE; ITS MAGIC collaboration. Folate and clefts of the lip and palate--a U.K.-based case-control study: Part I: Dietary and supplemental folate. *Cleft Palate Craniofac J*. 2008 Jul;45(4):420-7.

53- Johnson CY, Little J. Folate intake, markers of folate status and oral clefts: is the evidence converging? *Int J Epidemiol*. 2008; 37(5): 1041-58.

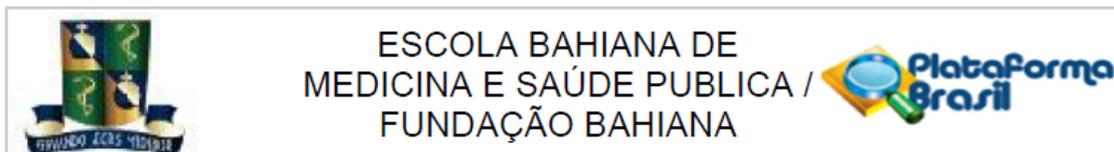
54- Boyles AL, Wilcox AJ, Taylor JA, Meyer K, Fredriksen A, Ueland PM et al. Folate and one-carbon metabolism gene polymorphisms and their associations with oral facial clefts. *Am J Med Genet A*. 2008; 146A(4): 440-9.

55- Jianyan L, Zeqiang G, Yongjuan C, Kaihong D, Bing D, Rongsheng L. Analysis of interactions between genetic variants of BMP4 and environmental factors with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate susceptibility. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Jan;39(1):50-6. Epub 2009 Nov 14.

56- Finnel, R. H.; Greer, K. A .; Barber, R.C. & Piedrahita, J. A ., 1998. Neural tube and craniofacial defects with special emphasis on folate pathway genes. *Critical Review of Oral Biology Medicine*, 9:38-53.

ANEXOS:

ANEXO 1



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DAS FISSURAS LÁBIO-PALATINAS NO ESTADO DA BAHIA

Pesquisador: Sílvia Regina de Almeida Reis

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 16283513.6.0000.5544

Instituição Proponente: Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 378.066

Data da Relatoria: 31/07/2013

Apresentação do Projeto:

As fendas labiais, labiopalatinas e palatinas são anomalias resultantes de defeitos na fusão dos processos craniofaciais. Estas alterações apresentam uma incidência variada e são mais comuns na forma não síndrômica (FL/PNS). A etiologia desta anomalia é considerada multifatorial, com fortes evidências da interferência dos fatores genéticos e ambientais

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Caracterizar a prevalência de fissuras orais no estado da Bahia e o perfil sócio-demográfico das famílias afetadas e as suas necessidades de tratamento.

Objetivo Secundário:

1. Identificar o perfil epidemiológico dos indivíduos com FL/P síndrômicas e não síndrômicas tendo como indicadores suas condições sócio-demográficas, hábitos de vida, o tipo de fissura e seus subfenótipos,

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, Nº 275

Bairro: BROTAS

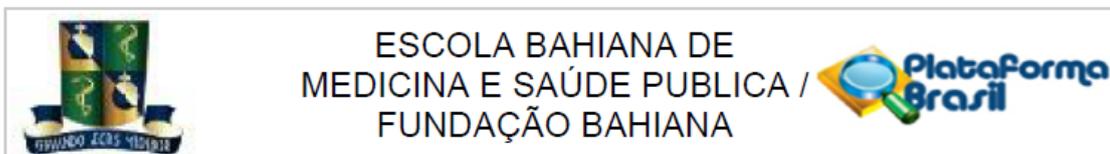
UF: BA

Telefone: (71)3276-8225

Município: SALVADOR

CEP: 40.290-000

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 378.066

histórico familiar da anomalia e características gestacionais, com destaque para fatores nutricionais e uso de suplementação vitamínica durante a gravidez; 2. Identificar os municípios e/ou regiões do Estado com alta prevalência de fissuras orais; 3. Verificar a existência de fatores ambientais de suscetibilidade das FL/PNS nas populações identificadas e o risco atribuído a cada um deles; 4. Analisar o acesso e a utilização do serviço para os pacientes com FL/P síndrômicas e não síndrômicas no centro de referência existente no Estado

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O Pesquisador Responsável informa que é um estudo epidemiológico, minimizando os riscos, informa no TCLE o incomodo ao realizar o bochecho com água levemente adocicada antes do exame. Garantindo o anonimato e a privacidade.

Relata os benefícios as ações de ensino e extensão poderão ser instituídas no serviço a exemplo do Programa Educativo de Saúde

Bucal. Estas atividades possibilitarão

aos pacientes e seus familiares acompanhantes um aprendizado sobre saúde bucal em em diferentes momentos e espaços.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo epidemiológico, exequível. Será aplicado aos pacientes e/ou responsáveis, agregando informações sociodemográficas, renda familiar, histórico familiar, fissurados na família e tipo de fissuras. Serão usados conceitos do campo da avaliação, nos quais a utilização foi

compreendida como ato de ingressar e como

resultado da interação entre o comportamento do indivíduo que precisa do cuidado, do profissional que o conduz dentro deste sistema de serviço de

saúde e das próprias características deste sistema de saúde ou forma de entrada no sistema de saúde para a realização de procedimentos, diagnósticos, terapêuticos ou de reabilitação.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos obrigatórios foram apresentados.

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, Nº 275

Bairro: BROTAS

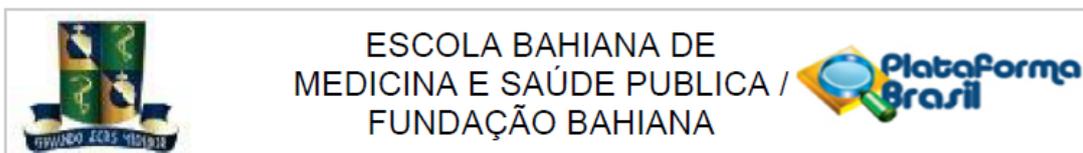
CEP: 40.290-000

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3276-8225

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 378.066

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O Pesquisador Responsável sanou todas as pendências listadas do referido projeto de pesquisa.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

E da responsabilidade do Pesquisador Responsável o encaminhamento dos relatórios parciais e final. O não cumprimento poderá implicar no impedimento de avaliação de novos projetos do pesquisador.

SALVADOR, 29 de Agosto de 2013

Assinador por:
CRISTIANE MARIA CARVALHO COSTA DIAS
 (Coordenador)

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, Nº 275
 Bairro: BROTAS CEP: 40.290-000
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3276-8225 E-mail: cep@bahiana.edu.br

ANEXO 2

**FICHA CADASTRAL PARA PACIENTES FISSURADOS**

Data ___/___/___ Nº da Ficha: _____ Nº Registro do Prontuário: _____

Obs: Usar o código 88 quando não souber informar sobre a questão abordada.

Centro de Atendimento: 1. Centrinho (Irmã Dulce) <input type="checkbox"/> ; 2. Martagão Gesteira <input type="checkbox"/> ; 3. Esaú Matos (Vitória da Conquista)	
1. Nome:	Telefone: ()
2. Gênero:	1. Masculino <input type="checkbox"/> ; 2. Feminino <input type="checkbox"/> .
3. Data Nascimento: ___/___/___	Idade: ___ anos.
4. Nacionalidade _____	4.1 Naturalidade: _____
5. Residência	1. Zona Urbana <input type="checkbox"/> ; 2. Zona Rural <input type="checkbox"/> 3. Nº de pessoas no domicílio _____ 4. Nº de cômodos _____
6. Cor da pele:	1. Branco <input type="checkbox"/> ; 2. Pardo <input type="checkbox"/> ; 3. Negro <input type="checkbox"/> ; Índio <input type="checkbox"/> 4. Amarelo/Oriental <input type="checkbox"/> ; 5. Outros <input type="checkbox"/> .
7. Irmãos:	1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> 3. Masculino _____ 4. Feminino _____
8. Instrução:	1. Sem Escolaridade <input type="checkbox"/> ; 2. Ens. Fundamental Incompleto <input type="checkbox"/> ; 3. Ens. Fundamental Completo <input type="checkbox"/> ; 4. Ens. Médio Incompleto <input type="checkbox"/> ; 5. Ens. Médio Completo <input type="checkbox"/> ; 6. Ens. Superior Incompleto <input type="checkbox"/> ; 7. Ens. Superior Completo <input type="checkbox"/> ; 8. Não se aplica <input type="checkbox"/> .
9. Beneficiário de programa social?	1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> Qual? 3. Bolsa família <input type="checkbox"/> 4. Vale gás <input type="checkbox"/> 5. Outro <input type="checkbox"/> Especificar: _____
10. Estado civil do responsável da família: 1. solteiro <input type="checkbox"/> ; 2. casado/juntado <input type="checkbox"/> ; 3. divorciado <input type="checkbox"/> ; 4. viúvo <input type="checkbox"/> .	
11. Grau de Instrução materna: 1. Sem Escolaridade <input type="checkbox"/> ; 2. Ens. Fundamental Incompleto <input type="checkbox"/> ; 3. Ens. Fundamental Completo <input type="checkbox"/> ; 4. Ens. Médio Incompleto <input type="checkbox"/> ; 5. Ens. Médio Completo <input type="checkbox"/> ; 6. Ens. Superior Incompleto <input type="checkbox"/> ; 7. Ens. Superior Completo <input type="checkbox"/> ; 8. Não se aplica <input type="checkbox"/> .	
12. A família possui plano de saúde? 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> Possui plano odontológico? 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>	
13. Data de nascimento materna: ___/___/___	___ anos.
14. Data de nascimento paterna: ___/___/___	___ anos.

<p>15. Idade na gestação materna: _____ anos.</p> <p>16. Idade na gestação paterna: _____ anos.</p> <p>17. Cor de pele maternal (como o paciente se denomina): 1. Leucoderma <input type="checkbox"/>; 2. Feoderma <input type="checkbox"/>; 3. Xantoderma <input type="checkbox"/>; 4. Melanoderma <input type="checkbox"/>.</p> <p>18. Cor de pele paterna: 1. Leucoderma <input type="checkbox"/>; 2. Feoderma <input type="checkbox"/>; 3. Xantoderma <input type="checkbox"/>; 4. Melanoderma <input type="checkbox"/>.</p> <p>19. Cosanguidade: 1. Positiva <input type="checkbox"/> 2. Negativa <input type="checkbox"/></p>	
<p>20. Profissão materna:</p>	<p>1. Lavradora <input type="checkbox"/>; 2. Do lar <input type="checkbox"/>; 3. Estudante <input type="checkbox"/>; 4. Autônoma <input type="checkbox"/>; 5. Não se aplica <input type="checkbox"/>; 6. Desempregada <input type="checkbox"/>; 7. Aposentada <input type="checkbox"/>; 8. Afastada; 9. Outros <input type="checkbox"/>.</p> <p>Qual? _____.</p>
<p>21. Contato da mãe com produto químico?</p>	<p>1. Sim <input type="checkbox"/>; 2. Não <input type="checkbox"/>; 3. Não se aplica <input type="checkbox"/>.</p> <p>Qual? _____.</p>
<p>22. Profissão paterna:</p>	<p>1. Lavrador <input type="checkbox"/>; 2. Desempregado <input type="checkbox"/>; 3. Estudante <input type="checkbox"/>; 4. Autônomo <input type="checkbox"/>; 5. Não se aplica <input type="checkbox"/>; 6. Aposentado <input type="checkbox"/>; 8. Afastado; 9. Outros <input type="checkbox"/>.</p> <p>Qual? _____.</p>
<p>23. Contato do pai com produto químico?</p>	<p>1. Sim <input type="checkbox"/>; 2. Não <input type="checkbox"/>; 3. Não se aplica <input type="checkbox"/>.</p> <p>Qual? _____.</p>
<p>24. Ordem de Paridade (incluindo aborto e natimorto):</p> <p>24.1. 1º Filho: 1. Masculino <input type="checkbox"/>; 2. Feminino <input type="checkbox"/>; ____/____/____; ____ anos.</p> <p>24.2. 2º Filho: 1. Masculino <input type="checkbox"/>; 2. Feminino <input type="checkbox"/>; 3. Não se aplica <input type="checkbox"/>. ____/____/____; ____ anos.</p> <p>24.3. 3º Filho: 1. Masculino <input type="checkbox"/>; 2. Feminino <input type="checkbox"/>; 3. Não se aplica <input type="checkbox"/>. ____/____/____; ____ anos.</p> <p>24.4. 4º Filho: 1. Masculino <input type="checkbox"/>; 2. Feminino <input type="checkbox"/>; 3. Não se aplica <input type="checkbox"/>. ____/____/____; ____ anos.</p> <p>24.5. 5º Filho: 1. Masculino <input type="checkbox"/>; 2. Feminino <input type="checkbox"/>; 3. Não se aplica <input type="checkbox"/>. ____/____/____; ____ anos.</p> <p>24.6. 6º Filho: 1. Masculino <input type="checkbox"/>; 2. Feminino <input type="checkbox"/>; 3. Não se aplica <input type="checkbox"/>. ____/____/____; ____ anos.</p> <p>24.7. 7º Filho: 1. Masculino <input type="checkbox"/>; 2. Feminino <input type="checkbox"/>; 3. Não se aplica <input type="checkbox"/>. ____/____/____; ____ anos.</p> <p>24.8. 8º Filho: 1. Masculino <input type="checkbox"/>; 2. Feminino <input type="checkbox"/>; 3. Não se aplica <input type="checkbox"/>. ____/____/____; ____ anos.</p> <p>24.9. N° de filhos: _____.</p> <p>24.10. Aborto(s): _____.</p> <p>24.11. Natimorto(s): _____.</p>	
<p>25. Renda familiar: 1. até um salário mínimo (incluso) <input type="checkbox"/>; 2. entre um e três salários mínimos (incluso) <input type="checkbox"/>; 3. três a cinco salários mínimos (incluso) <input type="checkbox"/>; 4. mais de cinco salários mínimos <input type="checkbox"/></p> <p>5. N° de bens* [] *TV, geladeira, maquina de lavar roupa e microcomputador.</p>	
<p>26. Hábitos maternos na gestação:</p>	<p>Álcool: 1. Sim <input type="checkbox"/>; 2. Não <input type="checkbox"/>.</p> <p>Quantidade: _____; Tempo de utilização: _____.</p> <p>Fumo: 1. Sim <input type="checkbox"/>; 2. Não <input type="checkbox"/>.</p> <p>Quantidade: _____; Tempo de utilização: _____.</p> <p>Drogas: 1. Sim <input type="checkbox"/>; 2. Não <input type="checkbox"/>. Qual(is)? _____.</p> <p>Quantidade: _____; Tempo de utilização: _____.</p>

27. Suplementação na gestação:

1. Sem suplementação ; 2. Ácido fólico ; 3. Sulfato ferroso 4. Não sabe informar .
5. Outras vitaminas ; 6. Ácido Fólico+Sulfato Ferroso 7. Ácido Fólico + outra vitamina

27.1. Se respondeu outras vitaminas? Quais (qual)?
_____.

27.2. Trimestre da gravidez em que usou suplementação:
1. 1º Trimestre ; 2. 2º Trimestre 3. 3º Trimestre ; 4. Não se aplica .

5. Todos os trimestres ; 6. Apenas dois trimestres

27.3. Com que frequência consumiu alimentos ricos em ácido fólico na gestação?
(Laranja; Feijão; Amêndoa; Amendoim; Fígado; Rins; Lentilha; Cereais; Soja; Milho; Caju; Tomate; Cogumelo; Leite).

1. Raramente 2. Mensalmente 3. Quinzenalmente 4. Semanalmente
5. de 3 a 5 vezes semana 6. Diariamente 7. Nunca 8. Não sabe informar

27.4. Com que frequência consumiu verduras e hortaliças na gestação?

1. Raramente 2. Mensalmente 3. Quinzenalmente 4. Semanalmente
5. de 3 a 5 vezes semana 6. Diariamente 7. Nunca

27.5. Com que frequência consumiu ovos e carnes frescas na gestação?

1. Raramente 2. Mensalmente 3. Quinzenalmente 4. Semanalmente
5. de 3 a 5 vezes semana 6. Diariamente 7. Nunca

27.6. Com que frequência consumiu produtos cárneos industrializados na gestação?

1. Raramente 2. Mensalmente 3. Quinzenalmente 4. Semanalmente
5. de 3 a 5 vezes semana 6. Diariamente 7. Nunca

28. Gestação a termo? 1. Sim 2. Não 3. Não sabe informar

29. Mãe realizou pré-natal? 1. Sim 2. Não 3. Não sabe informar

30. Uso de medicamentos na gestação: 1. Sim ; 2. Não ; 3. Não sabe informar .

30.1. Tipo de medicamento: _____.

30.2. Trimestre da gravidez?
1. 1º trimestre ; 2. 2º trimestre ; 3. 3º trimestre ; 4. Não se aplica . 5. Todos os trimestres ; 6. Apenas dois trimestres .

30.3. Dosagem utilizada: _____.

30.4. Tempo de utilização: 1. Até 11 meses ; 2. 1 ano ou mais ; 3. 5 anos ou mais ; 4. 10 anos ou mais .

30.5. Uso de anticoncepcional antes da gestação? 1. Sim ; 2. Não . 3. Não sabe informar

30.6 Via de uso: 1. Oral ; 2. Injetável 30.7 Tempo de utilização: 1. Até 11 meses ; 2. 1 ano ou mais ; 3. 5 anos ou mais ; 4. 10 anos ou mais .

31. Problemas médicos apresentados durante a gestação: 1. Sim ; 2. Não . 3. Não sabe informar

31.1. Quais? 1. Diabetes ; 2. Pressão alta ; 3. Infecção ;
4. Problemas neurológicos ; 5. Outro(s) . Quais? _____.
6. Não se aplica .

32. Histórico de obesidade materna: 1. Sim ; 2. Não .

32.1. Antes do filho fissurado: 1. Sim ; 2. Não ; 3. Não se aplica .

32.2. Depois do filho fissurado: 1. Sim ; 2. Não ; 3. Não se aplica .

32.3. Quantos quilos (máximo)? _____.	
32.4. Altura materna: _____.	
32.5. Peso da criança ao nascimento: _____ kg.	
32.6. Comprimento ao nascimento: _____ cm.	
33. Tem histórico de câncer na família? 1. Sim <input type="checkbox"/> ; 2. Não <input type="checkbox"/> ; 3. Não sabe informar <input type="checkbox"/>	
33.1. Qual tipo? _____	
33.2. Grau de parentesco: 1.Pai <input type="checkbox"/> ; 2.Mãe <input type="checkbox"/> ; 3. Tios <input type="checkbox"/> ; 4.Primos <input type="checkbox"/> ; 5. Irmãos <input type="checkbox"/> ; 6.Sobrinhos <input type="checkbox"/> ; 7.Avó/Avô <input type="checkbox"/> ; 8.Bisavó/Bisavô <input type="checkbox"/>	
34. Tipo da fissura do paciente:	
1. FP (isolada) completa <input type="checkbox"/> ; 2. FP (isolada) incompleta <input type="checkbox"/> ; 3 FL (isolada) completa unilateral <input type="checkbox"/> ; 4. FL (isolada) completa bilateral <input type="checkbox"/> ; 5. FL (isolada) incompleta unilateral <input type="checkbox"/> ; 6. FL bilateral incompleta <input type="checkbox"/> ; 7. FL bilateral completa <input type="checkbox"/> ; 8. FLP completa unilateral esquerda <input type="checkbox"/> ; 9. FLP completa unilateral direita <input type="checkbox"/> ; 10. FLP bilateral incompleta <input type="checkbox"/> ; 11. FLP bilateral completa <input type="checkbox"/> ; 12. Fissuras raras (outras) <input type="checkbox"/> : _____ 13. Não se aplica <input type="checkbox"/> .	
14. Fissura mediana na face <input type="checkbox"/> .	
Lado afetado: 1. Direito <input type="checkbox"/> ; 2. Esquerdo <input type="checkbox"/> ; 3. Ambos <input type="checkbox"/>	
35. O paciente é síndrômico? 1. Sim <input type="checkbox"/> ; 2. Não <input type="checkbox"/> 3. Tipo da síndrome : _____	
36. Alterações sistêmicas associadas: 1. Sim <input type="checkbox"/> ; 2. Não <input type="checkbox"/> .	
36.1. Cardiovascular: <input type="checkbox"/>	Tipo? _____.
36.2. Pulmonar: <input type="checkbox"/>	Tipo? _____.
36.3. Otorrinolaringológica: <input type="checkbox"/>	Tipo? _____.
36.4. Gastrointestinal: <input type="checkbox"/>	Tipo? _____.
36.5. Anexos cutâneos: <input type="checkbox"/>	Tipo? _____.
36.6. Neurológica: <input type="checkbox"/>	Tipo? _____.
36.7. Outros: <input type="checkbox"/>	Tipo? _____.
37. Anomalias dentárias: 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> 3. Não de aplica <input type="checkbox"/>	
37.1 Agenesia:	1. Dente(s): _____ 2. Lado: _____ 3. Não <input type="checkbox"/>
37.2 Apinhamento:	1. Dente(s): _____ 2. Lado: _____ 3. Não <input type="checkbox"/>
37.3 Dente impactado:	1. Dente(s): _____ 2. Lado: _____ 3. Não <input type="checkbox"/>
37.4 Dente ectópico:	1. Dente(s): _____ 2. Lado: _____ 3. Não <input type="checkbox"/>
37.5 Dente supranumerário:	1. Dente(s): _____ 2. Lado: _____ 3. Não <input type="checkbox"/>
37.6 Giroversão ou lateroversão:	1. Dente(s): _____ 2. Lado: _____ 3. Não <input type="checkbox"/>
37.7 Hipoplasia de esmalte:	1. Dente(s): _____ 2. Lado: _____ 3. Não <input type="checkbox"/>
37.8 Microdontia:	1. Dente(s): _____ 2. Lado: _____ 3. Não <input type="checkbox"/>
37.9 Retenção:	1. Dente(s): _____ 2. Lado: _____ 3. Não <input type="checkbox"/>
37.10Taurodontismo:	1. Dente(s): _____ 2. Lado: _____ 3. Não <input type="checkbox"/>
37.11Tem radiografias?	1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>
38. Histórico familiar de fissurados: 1. Positivo <input type="checkbox"/> ; 2. Negativo <input type="checkbox"/> 3. Não sabe informar <input type="checkbox"/>	
38.1. Grau de parentesco: 1.Pai <input type="checkbox"/> ; 2.Mãe <input type="checkbox"/> ; 3. Tios <input type="checkbox"/> ; 4.Primos <input type="checkbox"/> ; 5. Irmãos <input type="checkbox"/> ; 6.Sobrinhos <input type="checkbox"/>	

<p>7. Avó/Avô <input type="checkbox"/>; 8. Bisavó/Bisavô <input type="checkbox"/></p> <p>2. Tipo de fissura do familiar:</p> <p>1. FP (isolada) completa <input type="checkbox"/>; 2. FP (isolada) incompleta <input type="checkbox"/>; 3. FL (isolada) completa unilateral <input type="checkbox"/>; 4. FL (isolada) completa bilateral <input type="checkbox"/>; 5. FL (isolada) incompleta unilateral <input type="checkbox"/>; 6. FL bilateral incompleta <input type="checkbox"/>; 7. FL bilateral completa <input type="checkbox"/>; 8. FLP completa unilateral esquerda <input type="checkbox"/>; 9. FLP completa unilateral direita <input type="checkbox"/>; 10. FLP bilateral incompleta <input type="checkbox"/>; 11. FLP bilateral completa <input type="checkbox"/>; 12. Fissuras raras (outras) <input type="checkbox"/>: _____ . 13. Não se aplica <input type="checkbox"/>.</p>
<p>39. Já foi submetido a procedimento cirúrgico? 1. Sim <input type="checkbox"/>; 2. Não <input type="checkbox"/>. 3. Não sabe informar <input type="checkbox"/></p> <p>39.1. Primeira cirurgia foi com que idade (anos)? () Quantas cirurgias realizadas? _____</p> <p>39.2. Região(s) anatômica(s) da(s) cirurgia(s) 1. Lábio <input type="checkbox"/>; 2. Palato <input type="checkbox"/>; 3. Lábio + Palato <input type="checkbox"/>; 4. Nariz <input type="checkbox"/>; 5. Lábio + Palato + Nariz <input type="checkbox"/>;</p> <p>39.3 Cirurgia Plástica: 1. Sim <input type="checkbox"/>; 2. Não <input type="checkbox"/>. 3. Não sabe informar <input type="checkbox"/></p> <p>39.4. Tipo de cirurgia:</p> <p>1. Queiloplastia <input type="checkbox"/>; 2. Palatoplastia <input type="checkbox"/>; 3. Rinoplastia <input type="checkbox"/>;</p> <p>39.5. Tratamento ortognático: 1. Sim <input type="checkbox"/>; 2. Não <input type="checkbox"/></p>
<p>40. Tratamento odontológico. 1. Sim <input type="checkbox"/>; 2. Não <input type="checkbox"/>. 3. Não sabe informar <input type="checkbox"/></p> <p>40.1 Tipo: 1. Clínica Odontológica (Dentística; Exodontia; Periodontia; Pediatria) <input type="checkbox"/>; 2. Prótese <input type="checkbox"/>; 3. Ortodontia <input type="checkbox"/>; 4. Clínica Odontológica + Ortodontia <input type="checkbox"/>; 5. Clínica Odontológica + Prótese <input type="checkbox"/>; 6. Clínica + Orto + Prótese <input type="checkbox"/>; 7. Outros <input type="checkbox"/>.</p> <p>40.2 Realizou escovação supervisionada? 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>; 3. Não sabe informar <input type="checkbox"/></p> <p>40.3 Participou de alguma atividade educativa de saúde bucal? 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/></p> <p>40.4 Caso não esteja em tratamento odontológico, há quanto tempo foi sua última consulta? _____ meses.</p> <p>40.5 Sentiu dor de dente nos últimos 6 meses? 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/></p> <p>40.6 Observou sangramento na gengiva no últimos 6 meses? 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/></p> <p>40.7 Realiza acompanhamento odontológico em outro local além deste centro de referência? 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/></p> <p>40.8 Necessitou de tratamento odontológico nos últimos 6 meses? 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/></p> <p>40.9 Procurou tratamento odontológico nos últimos 6 meses? 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/></p> <p>40.10 Caso resposta positiva, alguma vez já tentou obter tratamento odontológico nesta unidade e não conseguiu atendimento? 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/></p> <p>40.11 Está em tratamento agora? 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/></p>
<p>41. Primeiro atendimento: 1. Centrinho <input type="checkbox"/>; 2. Outra localidade <input type="checkbox"/>. Onde? _____</p> <p>42. Qual principal meio de transporte que utilizou para chegar a esta unidade? 1. Carro próprio <input type="checkbox"/> 2. Carona <input type="checkbox"/> 3. Ônibus <input type="checkbox"/> 4. Ônibus da prefeitura <input type="checkbox"/> 5. Taxi <input type="checkbox"/></p> <p>43. Quanto tempo você gasta entre a sua casa e esta unidade? _____ horas</p> <p>43.1 Quanto tempo levou para agendar a consulta? _____ dias</p> <p>43.2 Quanto tempo levou entre a primeira consulta e o retorno? _____ dias</p>
<p>44. Escova os dentes? 1. Ao acordar <input type="checkbox"/> 2. depois do café <input type="checkbox"/> 3. Depois almoço <input type="checkbox"/> 4. Depois jantar <input type="checkbox"/> 5. Ao dormir <input type="checkbox"/></p> <p>45. Quais desses outros instrumentos utiliza para limpar os dentes? (não excludentes)</p>

1. Fio/fita dental 2. Palito 3. Escova interdental 4. Escova bitufo 5. Bochecho
6. Escova dental e creme dental ; 7. Uso apenas da escova dental.

46. Já deixou de escovar os dentes devido à fissura? 1. Sim 2. Não

47. Sente que a fissura lhe impede de higienizar a boca corretamente? 1. Sim 2. Não

48. Sente que a fissura lhe impede de trabalhar? 1. Sim 2. Não 3. Não se aplica

49. Sente que a fissura lhe impede de se alimentar? Sim 2. Não 3. Não se aplica

50. Sente que a fissura lhe impede de se socializar? Sim 2. Não 3. Não se aplica

51. Já deixou de fazer algo por causa da fissura? Sim 2. Não 3. Não se aplica

52. Evita sorrir por causa da fissura? 1. Sim 2. Não

53. Como você avalia sua saúde bucal? 1. Ruim/péssima 2. Média 3. Boa/ótima