

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

JOSIANE DE SOUZA

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA DAS FISSURAS ORAIS EM
UMA AMOSTRA DE PACIENTES NASCIDOS NO PARANÁ**

CURITIBA

2011

JOSIANE DE SOUZA

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA DAS FISSURAS ORAIS EM
UMA AMOSTRA DE PACIENTES NASCIDOS NO PARANÁ**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Salmo Raskin

CURITIBA

2011

JOSIANE DE SOUZA

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA DAS FISSURAS ORAIS EM
UMA AMOSTRA DE PACIENTES NASCIDOS NO PARANÁ**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dra. Temis Maria Felix
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dra. Paula Trevillato
Pontifícia Universidade Católica do Paraná

Prof. Dr. Salmo Raskin
Pontifícia Universidade Católica do Paraná

Curitiba, 15 de Agosto de 2011

A minha filha, Débora.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que ao meu lado estiveram contribuindo para minha formação profissional.

Agradeço aos meus pais, Neuza e Jayme, que criaram a mim e meus irmãos e proporcionaram nossa educação, tanto escolar como moral, e nos ensinaram a amar uns aos outros.

A toda minha família pelo apoio e confiança.

A Márcio Lopes Vilanova e Silva pelo convívio diário, incentivo constante, lealdade, e acima de tudo pelo privilégio de desfrutar da sua amizade verdadeira e companheirismo. Além disso, foi essencial no desenvolvimento do trabalho auxiliando na correção de dados e análise estatística.

À Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Ao Prof Dr Salmo Raskin, orientador deste trabalho, que além do seu conhecimento, dispensou a sua amizade e dedicação, sem os quais esse trabalho não seria o mesmo. Não poderia deixar de registrar minha gratidão, não só pelo apoio irrestrito no desenvolvimento desse trabalho, mas também pelas oportunidades oferecidas e por acreditar em mim.

Ao Dr Lauro Consentino Filho, diretor e fundador do Centro de Atendimento Integral ao Fissurado Lábio-palatal que, com sua simpatia e sabedoria, soube compartilhar seu conhecimento o que nos incentivou e nos incentiva a cada dia no trabalho junto aos portadores de fissuras orais.

Aos funcionários do Centro de Atendimento Integral ao Fissurado Lábio-palatal pelo apoio irrestrito demonstrado nas diversas fases do trabalho e através das inúmeras consultas aos arquivos para que todos os dados necessários fossem disponibilizados. Em especial, meus sinceros agradecimentos a Antonia Beatriz, Sueli, Néia, Lígia e Gisele pela forma como sempre me atenderam e pelo tempo que dispensaram no auxílio à pesquisa.

Aos funcionários da Divisão de Informações Epidemiológicas (DVIEP) da Secretaria de

Saúde do Paraná, em especial Dr Nelson Ricetti de Nazareno, pela disponibilização dos arquivos.

Ao CNPq e CAPES pela bolsa de mestrado durante o primeiro e segundo anos, respectivamente.

RESUMO

A fissura labial com ou sem o palato fendido (FL/P) e a fissura palatal (FP) formam um grupo denominado fissuras orais (FO) e são a segunda maior causa de anomalias congênitas em nascidos vivos acometendo cerca de 1 a 2 /1000 indivíduos. A maioria dos pacientes tem FO não síndrômica, ou seja, não apresentam outras anomalias. Entretanto um número significativo – um a cada três pacientes – apresenta outras malformações, enfatizando a necessidade de um exame físico detalhado no paciente com FO. Quando associada a outra anomalia, a FO é classificada como FO síndrômica. O objetivo deste estudo foi analisar as características clínicas e epidemiológicas de pacientes com fissura oral em nascidos vivos no estado do Paraná (PR) através da análise de casos atendidos no centro de referência para o tratamento a deformidades craniofaciais do PR, o Centro de Atendimento Integral ao Fissurado Lábio-palatal (CAIF). Foram revisados 2356 prontuários e um total de 1838 pacientes foram avaliados por médico geneticista entre os anos de 2006 e 2008. Destes últimos, 389 (21,2%) apresentavam FP, 437 (23,8%) Fissura Labial (FL) e 1012 (55%) Fissura Lábio-palatal (FLP). Para a FLP e FL o gênero masculino, a unilateralidade e o lado esquerdo acometido preponderaram. Em relação à FP o que preponderou foi a fenda incompleta e o gênero feminino. Foram identificados 282(15,3%) pacientes com FO associada a outra anomalia ou FO síndrômica, sendo 10,4% das FLP e FL e 33,9% das FP. Existiu diferença significativa entre a avaliação feita por médico geneticista quando comparada com a avaliação feita por outras especialidades médicas, no que se refere ao diagnóstico de FO síndrômica. Em relação às anomalias associadas, os sistemas orgânicos mais acometidos foram: Sistema Nervoso Central (36,6% dos casos síndrômicos e 5,44% de toda amostra), membros (28,2% e 4,57%), sistema cardiovascular (19,5% e 3,1%) e sistema musculoesquelético (16,7% e 2,72%). Para estimativa da incidência da FO não-síndrômica no Estado foram avaliados 1084 prontuários, dos quais 518 não haviam sido atendidos por médico geneticista. Observou-se uma incidência de 1/1010 nascidos vivos. Além disso, observamos a falta de notificação de 49,94% dos casos de FLP. Este estudo é o primeiro a descrever a classificação e prevalência da FO no Estado e ele mostra semelhança de dados clínicos e epidemiológicos quando comparados a outros estudos de FO, o que nos faz estimar que nasçam cerca de 20 novos indivíduos com FO ao mês no PR. Consideramos que a alta taxa de subnotificação de casos de FL/P no Estado é preocupante.

Palavras-chave: Fissuras Orais. Fissura Lábio-palatal. Epidemiologia.

ABSTRACT

Cleft lip with or without cleft palate (CL/P) or cleft palate (CP) are a group of malformations named orofacial clefts (OC) and they are the second cause of birth defects with a birth prevalence of one to two per 1000 live births. Most patients have isolated or non-syndromic cleft which means they are not associated with major physical or developmental anomalies. Otherwise a wide range of patients – one in each three – have other anomalies what emphasizes a complete clinical evaluation is necessary. The aim of the present study was to analyze clinical and epidemiological features of patients with orofacial clefts in the state of Paraná (PR) analyzing patients treated in the reference center for treatment of craniofacial malformations in PR, the Centro de Atendimento Integral ao Fissurado Lábio-palatal (CAIF). 2356 patient's charts were revised and a total of 1838 were evaluated by a clinical geneticist between 2006 and 2008. From this patients, 389 (21.2%) had CP, 437 (23.8%) had cleft lip (CL) e 1012 (55%) had cleft lip and palate (CLP). For both CL and CLP, males and unilateral left-sided were preferential affected. Among infants with CP we observe a predominance of females and incomplete cleft. We identify 282 (15.3%) patients with another major physical anomaly or syndromic OC, 15.4% for CLP and CL and 33.9% for CP. We observed a significant difference between the diagnosis of syndromic OC with the clinical geneticist evaluation and other medical evaluation. The most common additional major defects were: central nervous system defects (36.6% of syndromic cases and 5.44% among all) limb defects (28.2% and 4.57%) heart defects (19.5% and 3.1%) and other musculoskeletal defects (16.7% e 2.72%). To estimate the birth prevalence of non syndromic OC we reviewed 1084 patients' forms born between 2002 and 2008, 518 of them were not evaluated by the clinical geneticist. The birth prevalence estimates was 1/1010 live births. Besides that we observed a lack of notification in 49,94% of cases with CL/P. The study is the first to describe the clinical classification and birth prevalence of OC in Paraná and it shows similarities of data compared to other studies of orofacial clefts, which can estimate that about 20 new cases of OC per month are born in PR. We consider the range frequency of subnotification a worrying factor.

Keywords: Orofacial cleft. Cleft lip and palate. Epidemiology

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – A- Embrião com 4 semanas – início do crescimento da proeminência frontonasal e dos processos maxilar e mandibular. B- embrião com 5 semanas – crescimento medial dos processos para formação do estomódeo.	18
Figura 2 – A- Embrião com 6 semanas – fusão do processo maxilar e nasal lateral formando sulco nasolacrimal. B- embrião com 7 semanas – fusão completa dos processos maxilar e mandibular.	18
Figura 3 – Diagrama para a Classificação da FO segundo o “Y” de Desmond	20
Figura 4 - Mapa do Paraná com subdivisão de Regionais de Saúde	24
Figura 5 - Subdivisão da amostra estudada – Grupo 1 e 2 com representação do número de pacientes e a sobreposição entre os grupos.	42
Figura 6 – Relação entre o gênero e a presença de FO, subdividida nos grupos de FP e FL/P.	44
Figura 7 – Gráfico dos sistemas orgânicos acometidos na FO síndrômica em relação ao número de pacientes	50
Figura 8 – Gráfico do número de casos de FO não-sindrômica para os anos de 2002 a 2004 e 2006 a 2008	56
Mapa 1 - Mapa do Paraná com o total de pacientes de cada regional nos anos de 2002 a 2008 notificados pela SESA e subdivididos entre as Regionais de Saúde do Paraná.	54
Mapa 2 - Mapa do Paraná com o total de pacientes de cada regional nos anos de 2002 a 2008 atendidos no CAIF e subdivididos entre as Regionais de Saúde do Paraná.	54
Quadro 1 - Classificação das FO de acordo com o CID-10.	22
Quadro 2 - Genes relacionados à Fissura Lábio-palatal	27
Quadro 3 - Protocolo de Tratamento.	35
Quadro 4 - Risco de recorrência da FL/P.	36
Tabela 1 – Tipo de FLP – Classificação de Spina.....	43
Tabela 2 – Classificação da FO por tipo, gênero, associação a outras anomalias e lateralidade.....	44
Tabela 3 – Recorrência da FO	45

Tabela 4 - Recorrência da FO em parentes de primeiro grau.....	45
Tabela 5 - Presença de consangüinidade e Tipo de FO.....	46
Tabela 6 - Presença de consangüinidade em casos com outras alterações associadas à FO	46
Tabela 7 - Presença de outras alterações relativo ao tipo de FO	47
Tabela 8 - Presença de outras alterações em relação à lateralidade.....	47
Tabela 9 - Presença de outras alterações relativas ao gênero para todo o grupo de FO .	48
Tabela 10 - Presença de outras alterações relativas ao gênero para o subgrupo de FP ..	48
Tabela 11 - Subdivisão dos casos de FO Síndrômica em relação a sua classificação e diagnóstico etiológico.....	49
Tabela 12 – Incidência de FO não síndrômica no estado do Paraná durante 2002 a 2008.	51
Tabela 13 - Distribuição de casos de FO não-síndrômica entre as Regionais de Saúde do Paraná.....	52
Tabela 14 - Subdivisão da FO não-síndrômica em relação ao número de casos para os anos de 2002 a 2004 e 2006 a 2008.....	55
Tabela 15 - Presença de outras alterações relativas ao tipo de FO em indivíduos do Grupo 2 não avaliados por médico geneticista	56
Tabela 16 - Presença de outras alterações em relação à avaliação por médico geneticista	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACM - Anomalia Congênita Múltipla

AMDC - Complexo de Displasia Mesodermica Axial

CAIF - Centro de Atendimento Integral ao Fissurado Lábio-palatal

CHARGE - Acrônimo para – *coloboma of the eye (C)*; *heart anomaly (H)*; *atresia, choanal (A)*; *growth and mental retardation (RG)*; *ear abnormalities and/or deafness (E)*

CID-10 - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, décima revisão

DFTN - Defeito de Fechamento do Tubo Neural

DNV - Declaração de Nascido Vivo

DVIEP - Divisão de Informações Epidemiológicas

ECLAMC - Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênicas

FL - Fissura Labial

FL/P - Fissura Labial com ou sem o Palato fendido

FLP - Fissura Labial com o Palato fendido

FO - Fissura Oral

FP - Fissura Palatal

HRAC - Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

OAV - Oculoauriculovertebral, Espectro

PPFO - Programa de Prevenção às Fissuras Orais

PUCPR - Pontifícia Universidade Católica do Paraná

SESA - Secretaria de Estado da Saúde do Paraná

SINASC - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos

SUS - Sistema Único de Saúde

USP - Universidade de São Paulo

VACTERL – Acrônimo para – *vertebral defects (V)*, *anal atresia (A)*, *tracheoesophageal fistula with esophageal atresia (TE)*, *and radial or renal dysplasia (R)*

WHO - *World Health Organization*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 EMBRIOLOGIA	16
2.2 CLASSIFICAÇÃO	18
2.3 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS	22
2.3.1 Situação do Brasil	22
2.4 ETIOLOGIA.....	25
2.4.1 Etiologia das Fissuras Orais Não-sindrômicas	25
2.4.2 Etiologia das Fissuras Orais Síndrômicas	30
2.5 TRATAMENTO.....	35
2.5.1 Aconselhamento Genético	36
2.6 OBJETIVOS	37
3 MATERIAL E MÉTODOS	38
3.1 ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS	38
3.2 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	38
3.2.1 Amostra e Fluxograma do Estudo	38
3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	40
4 RESULTADOS	42
4.1 GRUPO 1.....	42
4.2 GRUPO 2.....	51
4.3 GRUPO 1 X GRUPO 2	56
5 DISCUSSÃO	58
5.1 GRUPO 1.....	58
5.1.1 Tipo de Fissura	58
5.1.2 Gênero	60
5.1.3 História Familiar	61
5.1.4 FO Síndrômica.....	62
5.1.5 Classificação da FO Síndrômica	66
5.2 GRUPO 2.....	67
5.2.1 Incidência	67
5.2.2 Distribuição de casos no estado do Paraná	70

5.2.3 Incidência X Fortificação Alimentar com Ácido Fólico.....	71
5.3 GRUPO 1 X Grupo 2	72
5.3.1 Avaliação Clínica por médico geneticista.....	73
6 CONCLUSÕES.....	74
REFERÊNCIAS	75

1 INTRODUÇÃO

As fissuras orais (FO) são a segunda maior causa de anomalias congênitas em nascidos vivos [1]. É estimado que 1 a 2 /1000 nascidos vivos apresentem FO [2-4]. Elas são usualmente classificadas como aquelas que incluem somente o palato secundário ou FP e aquelas que incluem o palato primário e afetam o lábio com ou sem o palato fendido (FL/P). Há evidências de que estes fenótipos são distintos etiologicamente, baseados em diferenças embriológicas e epidemiológicas [5, 6]. O grupo FL/P pode ser subdividido em fissura somente labial (FL) e fissura labial com o palato fendido (FLP). Estes geralmente são agrupados por serem considerados de etiopatogenia similar. Haville, em 2005 [7], sugeriu que tais alterações poderiam ter origem diferente visto que diferem significativamente na proporção de defeitos unilaterais ou bilaterais, assim como na presença de associação a outras anomalias congênitas.

A formação normal das estruturas faciais é um dos processos de desenvolvimento embriológico mais dinâmico e complexo do ser humano. Por isso há grande susceptibilidade a erros na morfogênese levando a um número considerável de anomalias congênitas no complexo craniofacial [8].

O diagnóstico da FO é um evento traumático à família. Os pais se chocam frente às anormalidades físicas que acometem o paciente fissurado. Aparecerão questões relacionadas ao diagnóstico e prognóstico, além das dúvidas quanto à etiologia e risco de recorrência. Estas questões somente poderão ser respondidas após a determinação acurada das anormalidades que estão presentes e do esclarecimento da etiologia da FO.

A maioria dos pacientes com FO tem FO não síndrômica, ou seja, não apresentam outras anormalidades, entretanto um número significativo – 30 a 50% – apresenta outras malformações [2, 3, 9]. É crucial a distinção entre a FO síndrômica e não síndrômica na determinação do manejo do paciente e estabelecimento do risco de recorrência.

A grande prevalência de defeitos associados (em torno de 1 a cada 3 crianças) enfatiza a necessidade de um exame físico detalhado na criança com FO [2, 10].

O principal papel do médico geneticista no contexto da avaliação do fissurado lábio-palatal é determinar a presença de outras alterações associadas e estimar o risco de recorrência. Um exame físico cuidadoso deve ser realizado em todos os pacientes com FO. Esta avaliação detalhada pode também reduzir o número de investigações clínicas e exames

subsidiários desnecessários, minimizando os custos da investigação etiológica e do tratamento [11].

O diagnóstico etiológico das FO síndrômicas é desafiador e muitas vezes não pode ser dado em recém-nascidos e lactentes, necessitando de reavaliações periódicas já que problemas de saúde como, por exemplo, o atraso de desenvolvimento, só pode ser evidente com o passar dos anos [1, 12].

As FO não síndrômicas constituem um grupo de malformações de origem multifatorial, no qual fatores genéticos e ambientais contribuem para sua etiologia [2, 13]. Várias pesquisas já foram realizadas a fim de se ampliar o conhecimento da etiologia da FO não síndrômica, que é a forma mais comum[14-17].

Mesmo os estudos mais modernos, utilizando tecnologias de análise molecular sofisticada, como análise de ligação e associação em famílias com FO têm gerado resultados inconsistentes devido à heterogeneidade dessa alteração, à possibilidade de que seja relacionada aditivamente a vários loci e à variabilidade de fatores ambientais e demográficos. A caracterização clínica do tipo de FO, grupo étnico, história familiar e exposição a teratógenos aumentam o poder de análise para detecção da contribuição de genes de menor impacto [13, 18]. Análises de segregação sugerem uma mistura de elementos de origem mendeliana (autossômico recessivo e autossômico dominante) com graus variáveis de penetrância, diferença entre os gêneros, fatores ambientais e geográficos [13].

O conhecimento dos fatores etiológico, da prevalência e do fenótipo dessa malformação em nosso meio pode auxiliar na conduta clínica e abordagem ao paciente, assim como contribuir para melhorar o conhecimento da patogênese das FO.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A FO ocupa lugar dentro da patologia humana tanto por sua relativa frequência quanto pelas repercussões estético-funcionais, psicológicas e sociais que ocasionam. É a malformação craniofacial mais comum, além de ser um dos defeitos congênitos mais freqüentes na espécie humana [19].

A constatação da existência da FO se confunde com os primórdios da humanidade, bem antes da era cristã, como mostram estatuetas e esculturas encontradas em diferentes partes do mundo [15]. Entretanto, a existência da FO pode ser mais antiga que a existência do homem em si, apesar de que evidências disso são esparsas[20].

Uma das primeiras evidências da presença de FO foi observada em uma escultura de cerâmica de um chefe indígena encontrada na costa oeste do México e datada de aproximadamente 12 d.C.. Algumas esculturas retratando indivíduos com FLP que se encontram no Museu de Lima foram datadas de 200 a 400 d.C. [20, 21]. Na Grécia foi descoberta uma estatua datada de 400 a.C. que esculpia o rosto de um fissurado, atualmente exposta no Museu de Corinto [21].

O primeiro tratamento cirúrgico devidamente documentado ocorreu no ano 390 d.C. na China. A cirurgia foi realizada por um físico que ficou conhecido trezentos anos após por “Doutor dos Lábios” [20]. O jovem submetido a esse tratamento veio posteriormente tornar-se governador de uma província chinesa [21].

Em diferentes épocas, de acordo com os conceitos culturais e religiosos, as crianças com FO eram vistas como seres impuros a serem sacrificados; em outras, eram veneradas como deuses [21]. A semelhança da Fissura Labial (FL) ao lábio da lebre que apresenta uma fenda mediana que deixa exposto seus incisivos superiores fez com que a FL fosse conhecida também como Lábio Leporino (em inglês – *harelip*)[20]. Esse termo tornou-se pejorativo e hoje é muito pouco utilizado.

2.1 EMBRIOLOGIA

A face origina-se de uma série de intumescências, geralmente denominadas “processos”, originados pela migração de células ectodérmicas adjacentes à placa neural logo

após a formação do tubo neural, a partir da 4^a semana de gestação [22]. Embriologicamente devem ser distinguidas as FLP das FP, uma vez que o desenvolvimento e o mecanismo fisiopatológico de ambas são distintos.

O palato primário é a chave para o desenvolvimento do lábio superior e da porção anterior do palato, anterior ao forame incisivo. Sua formação é fundamental para o desenvolvimento normal da face média [23]. O palato secundário formará a porção posterior do palato duro e o palato mole, assim se chama, pois tem sua formação posterior ao palato primário.

O palato primário começa seu desenvolvimento ao redor da quarta semana e meia de gestação. Ele dará origem à parte ântero-superior da cavidade oral formada pela porção anterior do palato duro (anterior ao forâmen incisivo), o alvéolo dentário e o lábio superior. O palato secundário tem o início de sua formação ao redor de 6 semanas de gestação e dará origem ao palato duro, posterior ao forâmen incisivo, palato mole e úvula.

Com 5 semanas, são claramente identificáveis os processos maxilares e mandibulares bilaterais e a proeminência frontonasal medial (Figura 1). Os processos nasais laterais e mediais surgem em associação com as fossetas nasais e cada processo nasal medial se torna um processo globular.

O lábio superior se origina lateralmente dos processos maxilares que se juntam aos processos nasais mediais (Figura 2). A parte mediana do lábio superior se origina dos processos globulares (anteriormente denominados processos nasais medianos) o que forma o filtro nasolabial [24]. Quando as proeminências nasais internas se fundem formam o segmento intermaxilar constituído por 3 partes que dão origem aos componentes labial (o filtro), maxilar ou gengival (área dos 4 incisivos) e palato (palato primário).

O palato secundário deriva de duas lâminas que crescem a partir da superfície interna dos processos maxilares e palatinos. Estes se unem com o processo palatino mediano, à sua frente, completando o desenvolvimento do palato. O ponto de união dessas estruturas forma o forâmen incisivo. Concomitante, o septo nasal desenvolve-se em direção inferior e funde-se ao palato. O fechamento dos processos palatinos sobre a língua separa as cavidades bucal e nasal [25].

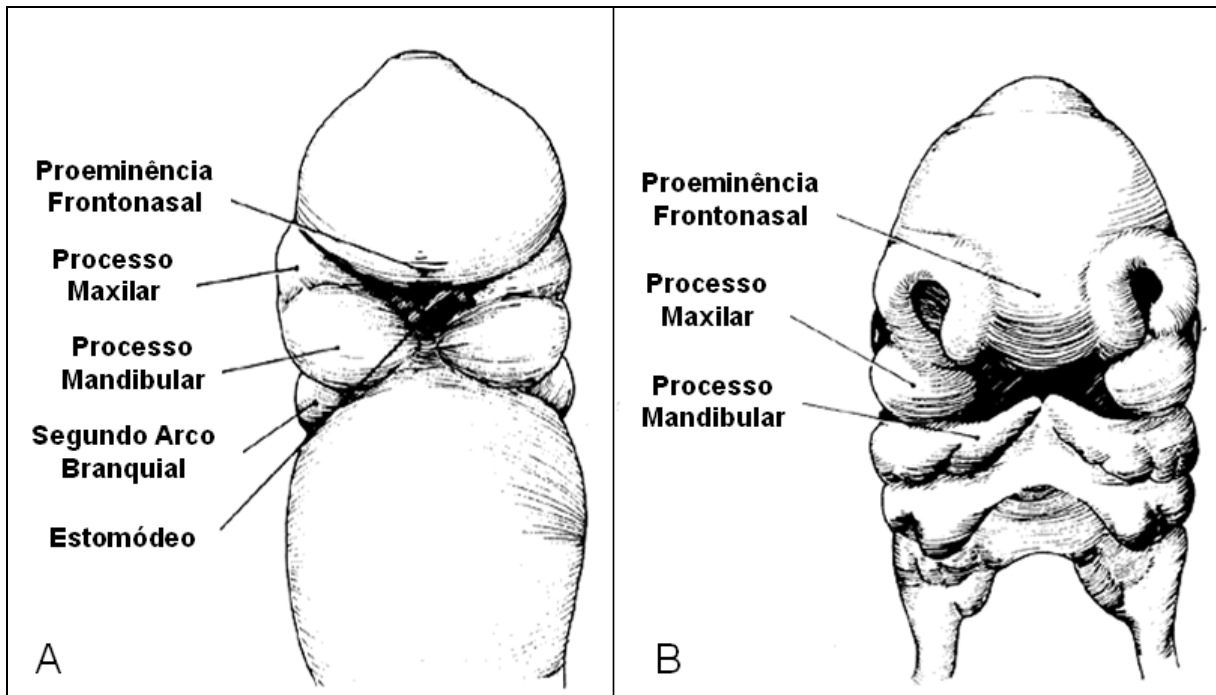


Figura 1 – A- Embrião com 4 semanas – início do crescimento da proeminência frontonasal e dos processos maxilar e mandibular. B- embrião com 5 semanas – crescimento medial dos processos para formação do estomódeo.

Fonte: Wyszynski, 2002

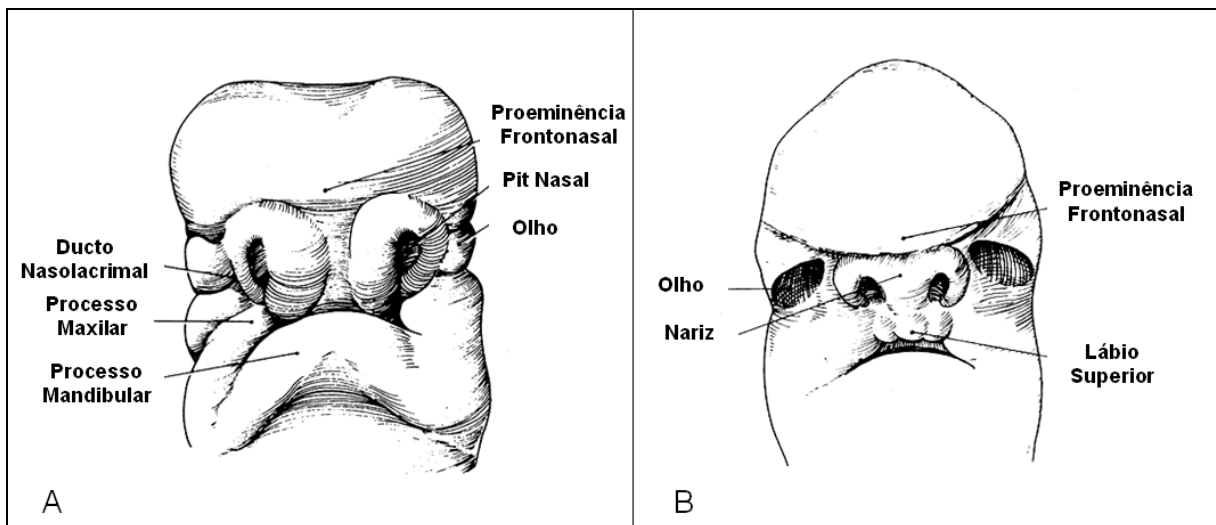


Figura 2 – A- Embrião com 6 semanas – fusão do processo maxilar e nasal lateral formando sulco nasolacrimal. B- embrião com 7 semanas – fusão completa dos processos maxilar e mandibular.

Fonte: Wyszynski, 2002

2.2 CLASSIFICAÇÃO

Vários sistemas de classificação das FO têm sido sugeridos ao longo dos anos. Estes se baseiam em aspectos embriológicos, anatômicos e cirúrgicos. Além da subdivisão de FLP e FP, não há uma classificação usada universalmente para as FO. Segundo Modolin [26], os sistemas de classificação devem seguir os seguintes critérios:

- a) serem suficientemente claros para impedir interpretações subjetivas das diversas variedades morfológicas;
- b) denominarem pormenores da deformidade;
- c) terem simplicidade de termos, de forma a permitir o entendimento entre profissionais envolvidos no tratamento;
- d) incluírem as formas raras da deformidade;
- e) superarem barreiras lingüísticas;
- f) permitirem a codificação para banco de dados e análise estatística.

Em 1967, a Confederação Internacional de Cirurgia Plástica e Reconstructora propôs uma classificação baseada em trabalhos de Fogh-Andersen (1942) e Kernahan e Stark (1958)[27]. Essa classificação englobava praticamente a totalidade das lesões, usando o critério do forâmen incisivo como referência divisória [20], conforme a seguir:

- a) grupo 1 – Fissura de palato anterior ou primário: lábio e alvéolo;
- b) grupo 2 – Fissura de palato anterior e posterior ou primário e secundário: lábio, alvéolo e palato;
- c) grupo 3 – Fissura de palato posterior ou secundário: palato duro e palato mole;
- d) grupo 4 – Fissuras raras de face.

Os termos “total” e “parcial” subdividiam os três primeiros grupos.

A classificação elaborada por Victor Spina e colaboradores, em 1972, é uma das classificações mais utilizadas no Brasil [28]. Ela também usa o critério do forâmen incisivo palatal como referência divisória entre a região labial e o palato, ou palato primário e secundário. A classificação é praticamente idêntica, entretanto estes autores incluem o forâmen incisivo em sua terminologia:

- a) grupo I – Fissuras pré-forâmen incisivo:
 - unilateral;
 - bilateral;
 - medianas;
- b) grupo II – Fissuras Transforâmen Incisivo – Fissura que acomete lábio e palato ou palato primário e secundário:
 - unilateral;

- bilateral;
- c) grupo III – Fissuras Pós-forâmen Incisivo:
 - total – engloba toda porção do palato posterior ao forâmen incisivo – palato duro e mole;
 - parcial – qualquer alteração que não seja total;
- d) grupo IV – Fissuras Raras de Face.

Outra classificação muito utilizada é o “Y” de Desmond Kernahan, 1971 [29], que propõe uma classificação baseada no símbolo de uma letra “Y” onde se poderiam representar defeitos dos mais variados possíveis, do mais simples ao mais complexo. O forame incisivo é representado pela junção dos braços do Y (Figura 3). O braço direito e esquerdo do Y são divididos em 3 sessões:

- a) 1 e 4 – lábio;
- b) 2 e 5 – alvéolo;
- c) 3 e 6 – área do palato duro anterior ao forâmen incisivo.

O palato secundário é representado pelos números 7, 8 e 9:

- a) 7 e 8 – palato duro;
- b) 9 – palato mole.

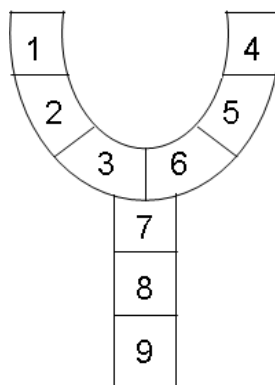


Figura 3 – Diagrama para a Classificação da FO segundo o “Y” de Desmond
Fonte: Autor

Tal classificação é uma das mais utilizadas internacionalmente. Vários autores a consideram mais simples e prática na clínica diária, e muitos a modificaram para a inclusão de representações do nariz e assoalho da narina [21].

A Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID), publicada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), é usada globalmente para estatísticas de morbidade e mortalidade. O Ministério da Saúde (1997), por intermédio da

portaria nº 1.311, definiu a implantação da sua décima edição (CID-10), a partir de janeiro de 1998, em todo o território nacional, nos itens Morbidade Hospitalar e Ambulatorial, compatibilizando, assim, o Sistema de Informação de Mortalidade (objeto da portaria GM/MS/nº 1832/94) com o de Morbidade [30]. Esta classificação categoriza a FO de forma semelhante às classificações anteriores e organiza os dados sob o seguinte aspecto (Quadro 1):

- a) Q 35 – Fissura palatina – Exclui fissura de palato com lábio acometido (Q37) e exclui fissuras sindrômicas:
 - Q35.1 – Fissura de palato duro;
 - Q35.3 – Fissura de palato mole;
 - Q35.5 – Fissura de palato duro e mole;
 - Q35.7 – Fissura de úvula;
 - Q35.9 – Fissura de palato não especificada.
- b) Q 36 – Fissura de Lábio – Exclui fissura de lábio com palato acometido (Q37) e exclui fissuras sindrômicas:
 - Q36.0 – Fissura labial bilateral;
 - Q36.1 – Fissura de labio mediana;
 - Q36.9 – Fissura de Labio Unilateral.
- c) Q 37 – Fissura de palato com Fissura labial:
 - Q37.0 – Fissura de palato duro com Fissura labial bilateral;
 - Q37.1 – Fissura de palato duro com Fissura labial unilateral;
 - Q37.2 – Fissura de palato mole com Fissura labial bilateral;
 - Q37.3 – Fissura de palato mole com Fissura labial unilateral;
 - Q37.4 – Fissuras dos palatos duro e mole com Fissura labial bilateral;
 - Q37.5 – Fissuras dos palatos duro e mole com Fissura labial unilateral;
 - Q37.8 – Fissura de palato com Fissura labial bilateral, não especificada;
 - Q37.9 – Fissura de palato com Fissura labial unilateral, não especificada.

Fissura Labial	Q36	Fissura Palatal	Q35
Fissura labial bilateral	Q36.0	Fissura de palato duro	Q35.1
Fissura de labio mediana	Q36.1	Fissura de palato mole	Q35.3
Fissura de Labio Unilateral	Q36.9	Fissura de palato duro e mole	Q35.5
		Fissura de úvula	Q35.7
		Fissura de palato não especificada	Q35.9
Fissura de Palato com Fissura Labial		Q37	
Fissura de palato duro com Fissura labial bilateral	Q37.0	Fissuras dos palatos duro e mole com Fissura labial bilateral	Q37.4
Fissura de palato duro com Fissura labial unilateral	Q37.1	Fissuras dos palatos duro e mole com Fissura labial unilateral	Q37.5
Fissura de palato mole com Fissura labial bilateral	Q37.2	Fissura de palato com Fissura labial bilateral, não especificada	Q37.8
Fissura de palato mole com Fissura labial unilateral	Q37.3	Fissura de palato com Fissura labial unilateral, não especificada	Q37.9

Quadro 1 - Classificação das FO de acordo com o CID-10.
Fonte: CID-10

2.3 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

2.3.1 Situação do Brasil

A obtenção de dados específicos sobre a incidência da FO, principalmente as FLP, é uma tarefa relativamente fácil visto que esta malformação é facilmente observada ao nascimento. Entretanto, a interpretação destes dados de uma forma que eles possam refletir o que realmente está acontecendo em uma determinada população pode ser alterada em função de erros, omissões e propensões das fontes de informação [31].

O monitoramento das anomalias congênitas no Brasil é realizado basicamente através da declaração de nascido vivo (DNV). A partir de 1990 o Ministério de Saúde implantou o Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), tendo como base a DNV [32]. O SINASC surge como nova fonte de informações capaz de avaliar os nascimentos, possibilitando a realização de estudos epidemiológicos mais aprofundados.

Está em vigor desde 2000 o CAMPO 34, inserido na DNV, que pergunta se há ou não alguma malformação congênita, e, caso haja, qual a malformação, para cada recém-nato do

país. Essa inovação permitiu que as equipes de informação de saúde passassem a registrar as anomalias congênitas de forma sistemática, criando as condições básicas para a implantação de um sistema de vigilância dos defeitos congênitos.

O SINASC gera o banco de dados nacional baseado na DNV. Ele é de um modo geral a informatização da DNV, realizada através da digitação dos dados [33].

As informações baseadas na DNV ou no SINASC não são totalmente confiáveis devido a fatores como: a falta de diagnóstico, as omissões e aos erros de classificação que ocorrem tanto no momento de preenchimento da DNV, quanto no momento de digitação e informatização dos dados [33].

Por outro lado, os dados obtidos em hospitais e clínicas onde os pacientes são tratados são notadamente influenciados pelo nível sócio-econômico da população freqüentadora destes centros.

Outra fonte de informação importante para o monitoramento das malformações no Brasil é a rede de maternidades que trabalham em colaboração com o ECLAMC (Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas). Entretanto, as maternidades brasileiras que fazem parte da rede ECLAMC não cobrem nem 2% dos nascimentos do país [34]. Segundo dados deste estudo entre os anos de 1982 a 2002, a incidência de FO não síndrome foi de 1,5 a cada 1000 nascidos vivos [35].

No Brasil há poucas publicações sobre a prevalência de FO. Loffredo et al. em 2001 [36] estimaram a prevalência de FO no Brasil, no período de 1975 a 1994, através da avaliação de registros de casos novos de fissura oral atendidos no Hospital de reabilitação de anomalias craniofaciais, localizado no município de Bauru, São Paulo. Também foi consultado o Sistema de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) do Ministério da Saúde para o mesmo período. Foram encontrados 16.853 casos novos de fissura oral, estimando-se a prevalência de 0,19 por mil nascidos vivos, número este provavelmente subestimado devido à limitação de acesso aos dados de nascimento.

França e Locks em 2003 [37] com o intuito de determinar a incidência das FO em crianças nascidas na cidade de Joinville, Santa Catarina no período de 1994 a 2000, observaram 72 portadores da malformação entre 58.054 nascidos vivos no município (incidência de 1,24 a cada 1000 nascimentos). Cunha e colaboradores, em 2004, analisaram a incidência da FL/P na cidade de Pelotas através de estudo caso-controle realizado no período de 1990 a 2002 em todas as maternidades da cidade e chegaram à incidência de 0,78 por 1000 nascidos vivos[38]. Nunes, em 2005, através de estudo retrospectivo, observou que a prevalência de FO no Município de Campos dos Goytacazes (RJ), entre os anos de 1999 e

2004, foi de 1,35 casos por 1000 nascidos vivos [33]. Rezende e Zollner, em 2008, determinaram a prevalência de crianças com algum tipo de FLP ou FP no município de Taubaté, São Paulo, através da análise de arquivos do SINASC [39]. Observaram uma prevalência de 1,49 a cada 1000 nascidos vivos no período de 2002 a 2005.

A manutenção de um registro eficaz de indivíduos com FO é necessária para o planejamento de recursos requeridos para seu tratamento, e ao mesmo tempo permite comparações entre regiões e épocas distintas. Tais comparações poderiam sugerir fatores predisponentes ou protetores destas anomalias.

2.3.1.1 SITUAÇÃO DO PARANÁ

O Paraná possui 399 municípios e uma população no ano de 2010 de 10,5 milhões de habitantes, segundo o IBGE [40]. As Regionais de Saúde constituem a instância administrativa intermediária da SESA e os municípios se agrupam em regionais. Existem 22 regionais de saúde (Figura 4) em todo o Estado. Há cerca de 160.000 nascidos vivos ao ano e 30% destes concentram-se na Regional de Saúde Metropolitana.

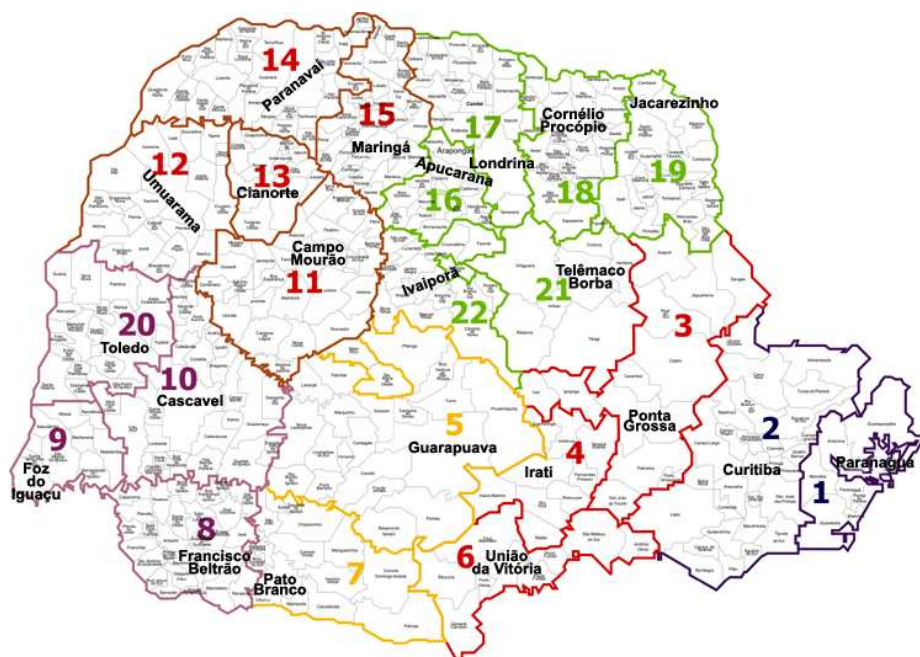


Figura 4 - Mapa do Paraná com subdivisão de Regionais de Saúde
Fonte: SESA

O Centro de Atendimento Integral ao Fissurado Lábio-palatal (CAIF), localizado em Curitiba, é o centro de referência para atendimento aos pacientes com deformidade craniofaciais no Paraná. Fundado há 18 anos, até o momento atendeu cerca de 8000 pacientes com deformidades craniofaciais, em especial as FO. Faz parte da Rede de Referência no Tratamento de Deformidades Craniofaciais, rede criada pelo governo em 1998 para credenciamento de serviços especializados no tratamento das deformidades craniofaciais [11]. É um serviço da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná (SESA) e todo atendimento é conveniado ao Sistema Único de Saúde (SUS). Possui equipe multidisciplinar formada por cirurgiões plástico e buco-maxilofacial, otorrinolaringologistas, odontologistas, fonoaudiólogos, psicólogos, assistentes sociais, pediatra, clínico geral, enfermeiros e geneticista clínico. Em virtude da alta complexidade que pode prestar no atendimento ao paciente com deformidade craniofacial e da gratuidade completa nos serviços ostentados, faz-se deduzir que, dificilmente, um paciente com FO sairá do Estado para tratar-se exclusivamente em outro local. Conta com o atendimento de um geneticista clínico desde 2006.

2.4 ETIOLOGIA

A etiologia dos casos síndrômicos inclui anomalias cromossômicas, doenças mendelianas, exposição a teratógenos, alterações disruptivas, sequencias de anomalias, o que será discutido posteriormente. Acredita-se que as FO não-sindrômicas sejam resultado de uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais (doença multifatorial), que de alguma forma alteram a sucessão de eventos que ocorrem entre o 14^o e o 60^o dia pós-concepção e dão origem à face. A prevalência da FO é variável dependendo da origem geográfica [41] e também de status sócio-econômico da população estudada [42].

2.4.1 Etiologia das Fissuras Orais Não-sindrômicas

2.4.1.1 Componente Genético

A análise de recorrência familiar, segregação e concordância em gêmeos monozigóticos versus dizigóticos têm nos dado fortes evidências do componente genético na geração da FO. Fogh-Andersen, em 1942, foi o primeiro a propor a influência de fatores genéticos nas fissuras em sua monografia [20], o que foi confirmado anos mais tarde através de análise de segregação e estudo em gêmeos [43, 44]. A presença de fatores ambientais e genéticos na determinação da FO é também evidenciada pelos cálculos de herdabilidade, que é uma estimativa da fração da contribuição genética e ambiental a um dado fenótipo. Os valores de herdabilidade calculados em uma amostra de pacientes brasileiros variaram entre 45 e 85%[45].

Nos últimos anos a lista de genes identificados relacionados à FO não síndrômica vem rapidamente aumentando. O primeiro gene relatado como associado à geração da FO não síndrômica foi o gene *TGFA* (*Transforming growth factor-alpha*) em 1989 [46]. Foi observada a associação de variações neste gene e a presença de FLP. A partir daí vários genes foram identificados estando relacionados à FO. Uma lista de genes descritos até o momento se encontra no Quadro 2 -[47, 48].

Apesar da evidência de fatores genéticos importantes a herança familiar é complexa sendo incomum o padrão simples Mendeliano de herança. Por isso é consenso que a interação tanto de fatores genéticos quanto de ambientais agindo independentemente ou em combinação são responsáveis pela FO. Tem sido predito que a participação de vários genes, agindo sozinhos ou em associação a outros genes e proteínas, seriam os responsáveis pela heterogeneidade da FO observada em humanos [49].

Vários genes recentemente têm sido clonados e demonstrado que estão associados à FO síndrômica. A presença de famílias grandes com padrão de herança Mendeliano bem estabelecido auxiliou nesse processo. Hoje se sabe que este subgrupo de genes associado à FO síndrômica também contribui para a geração da FO não síndrômica talvez através de variação na penetrância ou com associação a diferentes genes modificadores [47, 49].

Símbolo	Locus	Descrição do Nome do Gene	OMIM¹
ADH1C	4q21-q23	<i>Alcohol dehydrogenase 1C (class I), gamma polypeptide.</i>	103730
ALX3	1p21-p13	<i>Aristaless-like homeobox 3.</i>	606014
BMP4	14q22-q23	<i>bone morphogenetic protein 4</i>	112262
CRISPLD2	16q24.1	<i>Cysteine-rich secretory protein, lccl domain-containing, 2</i>	612434
ETV5	3q28	<i>Ets variant gene 5 (ets-related molecule).</i>	601600
FGF8	10q24.32	<i>Fibroblast growth factor 8 (androgen-induced).</i>	600483
FGF12	3q28	<i>Fibroblast growth factor 12.</i>	601513
FGFR1	8p12	<i>Fibroblast growth factor receptor 1 (fms-related tyrosine kinase 2, Pfeiffer syndrome).</i>	136350
FGFR2	10q26.13	<i>Fibroblast growth factor receptor 2</i>	176943
FOXE1	9q22	<i>Forkhead box E1 (thyroid transcription factor 2)</i>	602617
GABRB3	15q12	<i>Gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, beta 3.</i>	137192
GLI2	2q14.2	<i>GLI-Kruppel family member GLI2.</i>	165230
GSTT1	22q11.2	<i>Glutathione S-transferase, Theta1</i>	600436
IRF6	1q32.2	<i>Interferon regulatory factor 6.</i>	607199
JAG2	14q32.33	<i>Jagged 2</i>	602570
LHX8	1p31.1	<i>LIM homeobox 8.</i>	604425
MAFB	20q11.2-q13.1	<i>v-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog B</i>	608968
MKX	10p12.1	<i>Mohawk homeobox (also known as C10orf48).</i>	601332
MSX1	4p16.3-p16.1	<i>msh homeobox 1.</i>	142983
MSX2	5q34-35	<i>msh homeobox 2.</i>	123101
MTHFR	1p36.3	<i>5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH).</i>	607093
MYH9	22q11.2	<i>Myosin, Heavy Chain 9, Nonmuscle</i>	160775
PDGFC	4q32	<i>Platelet derived growth factor C.</i>	608452
PVRL1	11q23	<i>Poliovirus receptor-related</i>	600644
RARA	17q21	<i>Retinoic acid receptor, alpha.</i>	180240
SATB2	2q33.1	<i>SATB homeobox 2.</i>	608148
SKI	1p36.33	<i>v-ski sarcoma viral oncogene homolog</i>	164780
SPRY2	13q31.1	<i>Sprouty homolog 2</i>	602466
SUMO1	2q32.2-q33	<i>Small Ubiquitin-like modifier 1</i>	601912
TBX10	11q13.1	<i>T-box 10</i>	604648
TBX22	Xq21.1	<i>T-box 22</i>	300307
TGFA	2p13	<i>Transforming growth factor, alpha.</i>	190170
TGFB3	14q24	<i>Transforming growth factor, beta 3.</i>	190230
VAX1	10q26.1	<i>Ventral anterior homeobox 1</i>	604294

Quadro 2 - Genes relacionados à Fissura Lábio-palatal

Fonte: Jugessur, 2009; Dixon, 2011.

2.4.1.2 Componente Ambiental

¹ Identificação do Gene segundo *Online Mendelian Inheritance in Man*.

Um componente ambiental nas fissuras foi reconhecido quando Warkany, em 1943, associou a deficiência nutricional a fissuras de palato. Há relatos de vários teratógenos que reconhecidamente causam fissuras, tais como a exposição a fenitoína, ácido valpróico e talidomida, bem como a exposição da gestante a teratógenos mais comuns como o álcool ou tabaco [50].

A relação entre risco aumentado de prole com FLP e tabagismo materno tem sido fortemente defendida [51]. Em um trabalho meta-analítico, estimou-se que o tabagismo materno aumenta em 1,3 a possibilidade de ocorrência da FO [52]. O uso de benzodiazepínico pela gestante também foi associado a aumento de risco de FO. Em 1998, Dolovich observou um aumento de 1,79 no risco de FO [53].

A exposição ao álcool durante a gestação é reconhecidamente a causa de uma síndrome bem definida de defeitos congênitos, a Síndrome Alcoólica Fetal. Entretanto é questionado o seu papel na geração de malformações isoladas, como a FO. Em 1996, Munger et al, observaram que a ingestão de álcool era associada a FLP e essa associação era diretamente proporcional ao número de doses ingeridas (OR=4,7 para ingestão maior que 10 doses). Isso não foi observado para FP o que foi questionado devido ao pequeno tamanho da amostra [54].

Estudos epidemiológicos também confirmam a influência de fatores sócio-econômicos na incidência de FO, sendo maior em populações carentes [3, 42]; assim como a origem geográfica [41] e diferenças étnicas [10, 55, 56].

Hipóteses sobre o efeito da suplementação vitamínica na incidência das FO têm sido relatadas [57-59]. O papel do ácido fólico na prevenção dessa malformação é ainda debatido, embora sua eficácia tenha sido comprovada na prevenção de defeitos de fechamento do tubo neural (DFTN)[60]. Na América Latina alguns países vêm adotando uma política de fortificação alimentar com o ácido fólico com o objetivo de reduzir a incidência dos DFTN. O Brasil, por meio de uma resolução do Ministério da Saúde, tornou obrigatória a fortificação das farinhas de trigo e milho com 1,5mg/kg de ácido fólico a partir de primeiro de julho de 2004 (Resolução - RDC no.344 de 13/12/2002, DOU de 18/12/2002).

Em 1982, Tolarova demonstrou o efeito do ácido fólico sobre as FO [57]. Foi observada a diminuição da recorrência de FLP não sindrômica após a suplementação com polivitamínico associado a altas doses de ácido fólico (10mg). Czeizel et al (1999) demonstraram que uma alta dose diária de ácido fólico (6mg) diminuiu a incidência e recorrência de FO, entretanto uma dose fisiológica (<1mg/dia) não se mostrou eficaz [61]. Tolarova (1982) demonstrou uma diminuição da recorrência de FLP em 65,4%, sendo o

principal efeito observado em indivíduos do gênero masculino (diminuição de 82,6%)[57]. Hashmi et al (2005) estudaram a incidência de FO na população do Texas, antes e após a fortificação alimentar com ácido fólico, e demonstraram haver pouco ou nenhum efeito do ácido fólico na população local. Houve uma diminuição não significativa de 13% na incidência de FP [59]. Em um trabalho meta-analítico realizado por Johnson e Little [62] foi observado que o uso de polivitamínicos pela mãe no período de periconcepção diminui o risco de FLP. Não houve evidência significativa de que o ácido fólico sozinho possa diminuir também este risco, apesar de existir grande heterogeneidade entre os artigos.

2.4.1.3 Componente Genético-ambiental

Como relatado anteriormente, estudos epidemiológicos mostram que a exposição a teratógenos como os benzodiazepínicos, o álcool e o cigarro aumentam o risco para FO, através de mecanismos teratogênicos ainda indefinidos. De outro lado, alguns estudos sugerem que a suplementação periconcepcional com ácido fólico e multivitamínicos podem diminuir o risco para FO. Apesar disso, nem todas as mães que se expõem a estes fatores de risco têm filhos com FO. Também, nem todas as mulheres que usam multivitamínicos têm filhos sem FO. Sendo assim, é provável que certos genes tenham interação com fatores ambientais e que a variação nestes genes alteram o risco de ocorrência de FO [6, 17].

Alguns estudos investigaram tal hipótese testando genes candidatos envolvidos em rotas metabólicas de agentes ambientais, como genes envolvidos no metabolismo do folato. Mills et al (1999) demonstraram associação entre uma variação de uma enzima importante no metabolismo de ácido fólico (MTHFR) e a presença de FLP [63]. Não foi replicado tal associação em outros estudos [14, 64, 65] entretanto quando se avaliou o genótipo da criança e o uso de multivitamínicos pela mãe observou-se associação com MTHFR [66]. Ainda não é claro se deveria-se procurar por variações no DNA da criança, da mãe ou em ambos. É claro que o DNA materno tem interação com os fatores ambientais ao qual se expõe, entretanto é discutido se tal interação teria um efeito tão importante para o feto a ponto de gerar uma FO [67].

Variações em genes envolvidos no metabolismo de agentes presentes no cigarro também têm sido avaliados. Mães que possuem uma variação no gene *GSTT1* e fumam

durante a gestação, aumentam o risco de ter filhos com FO. Mães que fumam e que têm alteração em ambos os genes *GSTT1* e *GSTM1* tem risco 6 vezes maior de ter filhos com FLP [68].

2.4.2 Etiologia das Fissuras Orais Síndrômicas

A maioria dos pacientes tem FO não síndrômicas, ou seja, não apresentam outras anormalidades, entretanto um número significativo apresenta outras malformações [2, 9]. É crucial a distinção entre a FO síndrômica e não síndrômica na determinação da etiologia, no manejo do paciente, no estabelecimento do risco de recorrência e na seleção de pacientes para pesquisa científica, em especial aqueles que visam a identificação de genes.

A classificação de FO síndrômica varia entre os autores e não há uma determinação específica para isso, dependendo de cada centro estudado[1]. Foi proposto por Rasmussen et al. [69] a classificação de FO síndrômica quando associada a uma malformação maior. Uma malformação maior é aquela que proporciona alteração funcional ou estética significativa para o indivíduo. Malformações menores são aquelas com mínimas alterações funcionais ou estéticas que geralmente não necessitam de intervenção médica para tratamento[70]. Segundo Leppig et al. [71], a presença de 3 ou mais anomalias menores é um preditor para a presença de uma malformação maior.

A grande prevalência de defeitos associados (em torno de 1 a cada 3 crianças) enfatiza a necessidade de um exame detalhado no indivíduo com FO [2, 10]. Em 1998, Croen et al avaliaram crianças nascidas vivas e óbitos fetais com FO e observaram que 26,2% dos pacientes com FLP e 51,7% dos casos de FP apresentavam outras alterações[3]. Stoll et al em 2000 observaram que 29,2% dos indivíduos com FLP e 46,8% com FP apresentavam outras alterações [2].

A classificação das FO síndrômicas varia entre os autores. Tolarova e Cervenka, em 1998, propuseram basicamente a seguinte classificação [10]:

- a) Anomalia cromossômica – casos em que existe anomalia cromossômica numérica e/ou estrutural;
- b) Síndrome monogênica – grupo em que a fissura oral é parte de um espectro reconhecido de alterações determinados por síndromes autossômico dominante, autossômico recessiva, ligada ao X dominante ou ligada ao X recessiva. Este grupo

também inclui síndromes que são na maior parte dos relatos esporádicas, mas tem hipótese de mecanismos autossômico dominante ou recessivo. Tolarova e Cervenka [10] incluíram também a Síndrome Velocardiofacial, uma síndrome de microdeleção neste grupo de pacientes. Stoll et al [2] seguindo o mesmo pensamento definiram tal grupo dois anos após como Síndromes Reconhecidamente Não-Cromossômicas. Usaremos este termo para nosso estudo;

- c) Sequência – quando a fissura oral é parte de uma sequência de anomalias com etiopatogenia relacionadas a um defeito único original que acontece no desenvolvimento embrionário precoce, como holoprosencefalia e sequência de Pierre Robin;
- d) Síndrome ambiental conhecida – grupo em que a fissura oral é parte de um espectro de embriopatia ou fetopatia causada por um teratógeno, ou agente ambiental. A Síndrome Alcoólica Fetal é um exemplo deste grupo;
- e) Associação conhecida – fissuras associadas a um complexo de múltiplas malformações que fazem parte de associações conhecidas como o espectro OAV – Oculauriculovertebral;
- f) Anomalia congênita múltipla (ACM) - grupo também denominado de associações, ou seja, defeitos associados às FO que não se englobam em outra parte e têm causa indefinida. Cerca de 50% das FO sindrômicas fazem parte de ACM [3, 4, 10]. As anomalias mais comuns associadas às FO são as de face, sistema nervoso central, membros e cardiovasculares [2].

2.4.2.1 Anomalia Cromossômica

Um cromossomo é composto por uma longa sequência de DNA compactada que contém vários genes. O ser humano possui 46 cromossomos e é estimado que cerca de 20.000 a 25.000 genes estejam distribuídos nestes [72]. O funcionamento normal do sistema genético depende da estabilidade do material genético contido nos cromossomos. Durante a mitose os cromossomos encontram-se condensados e especialmente na metáfase podem ser observados ao microscópio óptico. A fixação destas células e sua visualização ao microscópio óptico é realizada através de exame laboratorial denominado Cariótipo. O Cariótipo é a representação

do conjunto de cromossomos presentes numa célula de um indivíduo, ordenados em pares de homólogos. O cariótipo pode estar modificado, tais alterações podem ser tanto no número de cromossomos quanto na sua estrutura.

O estudo dos cromossomos é mandatório quando se suspeita que um paciente apresente algum tipo de distúrbio cromossômico ou quando o mesmo é portador de deficiência mental ou malformações maiores de etiologia desconhecida. O suporte laboratorial é fundamental para a investigação diagnóstica da maioria das anomalias. Segundo Stoll [2] e Tolarova [10] as anomalias cromossômicas representam 21,3 e 22,9% das FO sindrômicas, respectivamente. O exame laboratorial realizado nestes trabalhos foi o cariótipo simples de sangue periférico e as anomalias cromossômicas mais observadas foram as Trissomia 13 e Trissomia 18, seguida pela Trissomia 21. O Cariótipo é limitado para investigação de alterações menores que 5 Megabases, o limite de resolução da microscopia óptica. Novas técnicas diagnósticas têm se desenvolvido rapidamente para detecção de anomalias cromossômicas menores, como o CGH (*comparative genomic hybridization*)[73, 74].

2.4.2.2 Síndrome Reconhecidamente Não Cromossômica

Este grupo inclui as síndromes de provável etiologia monogênica e síndromes de microdeleções. As Síndromes Monogênicas são decorrentes da mutação de um único gene e têm padrão de herança que pode ser autossômico dominante, autossômico recessivo, ligado ao X dominante e ligado ao X recessivo. Existem cerca de 250 a 450 síndromes relacionadas à FLP e FP segundo o compêndio de desordens mendelianas humanas OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) [75]. As Síndromes mendelianas representam 9 a 15% das FO sindrômicas [2, 10, 76]. Exemplos de Síndromes Monogênicas são: Síndrome de Van der Woude, Síndrome Branquiooculofacial, Síndromes Orofaciodigital, Síndrome de Waardenburg, Síndrome CHARGE e Síndrome Craniofrontonasal.

As Síndromes de Microdeleção em especial a Síndrome Velocardiofacial também foram englobadas neste grupo por Stoll e Tolarova e Cevenka [2, 10]. Merece especial atenção a Síndrome Velocardiofacial que é uma das síndromes mais associadas à fenda palatal, com incidência de 1/2000 a 1/4000 nascimentos. As principais características clínicas

dessa condição são anomalias palatais, aparência facial típica, anomalias cardíacas e renais, baixa estatura e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor [77].

2.4.2.3 Seqüência

A presença de vários defeitos causados por um único mecanismo conhecido ou fator estrutural primário é o que caracteriza uma seqüência. Nesse grupo a FO faz parte de uma seqüência de anomalias etiopatogeneticamente relacionadas a um defeito simples que geralmente ocorre em estágios precoces do desenvolvimento embrionário. Este grupo representa cerca de 10% a 16% da população com FO sindrômica [10, 76]. Exemplo desse grupo é a Seqüência de Pierre Robin que é caracterizada por micro e/ou retrognatia, fenda palatal e glossoptose. Nem sempre é possível distinguir a FP não sindrômica da Seqüência de Pierre Robin, visto que alguns casos de FP podem ser associados a uma leve alteração de mandíbula. Esta seqüência também pode estar associada a síndromes como displasias ósseas e Síndrome Velocardiofacial [9].

Outro exemplo desse grupo é a Seqüência da Holoprosencefalia que pode estar associada a FO típica ou FO mediana (que não foi considerada em nosso estudo). Além deste, outro exemplo importante deste grupo é a Seqüência ou Síndrome da Banda Amniótica onde ocorre injúria decorrente do envolvimento de bridas ou bandas provenientes do âmnio e partes do feto, como membros, dedos etc. Isto pode levar a amputações, formação de anéis de constrição e linfedema da porção distal ao encarceramento. Cerca de 50% dos casos também apresentam outras malformações como FLP, FP e pé torto congênito[77]. O mecanismo de sua etiologia pode ser diverso: disruptivo, deformativo ou malformativo. Esta alteração é nomeada por diversos autores como Seqüência da Ruptura Amniótica devido a tal aspecto. Foi, neste trabalho, incluída neste grupo.

2.4.2.4 Síndrome Ambiental Conhecida

Uma fração significativa da população apresenta defeitos congênitos decorrentes de agentes ambientais. É estimado que 10% de todos os defeitos congênitos sejam decorrentes de agentes ambientais[24]. Um teratôgeno é definido como qualquer substância, organismo, agente físico ou estado de deficiência que, estando presente durante a vida embrionária ou fetal produz alteração de estrutura ou função orgânica [78]. É estimado que cerca de 1% da FO síndrome seja decorrente de defeitos ambientais, segundo Tolarova e Cervenka [10].

O consumo de álcool durante a gestação, por exemplo, é um fator de risco ao desenvolvimento do feto podendo resultar na Síndrome Alcoólica Fetal (SAF), em defeitos congênitos isolados ou apenas baixo ganho de peso. A SAF é uma embriopatia causada pelo consumo de álcool durante a gestação. É caracterizada por deficiência de crescimento pré e pós-natal, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, microcefalia, malformação cerebral e/ou de outros sistemas. Sua frequência nos Estados Unidos é estimada em 0,5 a 2 casos por mil nascimentos [79], no Brasil é cerca de 1,5 casos por mil nascimentos[80]. Não está clara qual a prevalência da FO entre pacientes com SAF, mas parece ser pouco frequente [81].

2.4.2.5 Associação Conhecida

Este grupo é formado pela associação da FO a outras anomalias, constituindo um complexo de malformações conhecidas como a Associação VACTERL e o Espectro Oculoauriculovertebral. A denominação VACTERL provém de um acrônimo de Vertebral, Anorretal, Cardíaco, Traqueo-Esofágico, Renal e malformações de Membros (*Limb* – em inglês). A ocorrência de malformações branquiais, pulmonares, cardiovasculares, gastrointestinais, renais, urogenitais e esqueléticas fazem parte do Complexo de Displasia Mesodermica Axial (AMDC), um defeito de campo do desenvolvimento, ocorrendo durante as primeiras 4 semanas do desenvolvimento embrionário, supostamente derivado de um distúrbio de migração celular da mesoderme durante o início da blastogênese. O padrão de defeitos no campo de desenvolvimento é dependente do tempo e duração em que o fator causal atua, sendo de origem genética ou não. Tanto VACTERL quanto OAV, além de outras associações são modelos de AMDC, e este espectro pode levar a alterações em vários níveis craniocaudais.

2.4.2.6 Anomalia Congênita Múltipla (ACM)

Este grupo é formado pelas associações entre a FO e outras anomalias de etiologia desconhecida. Representa a grande maioria dos casos de FO síndrômica – 48% dos casos no estudo realizado por Tolarova e Cervenka [10], 61,8% dos casos avaliados por Magdalenic-Mestrovic e Bagatin [76] e 69,8% dos casos avaliados por Stoll [2]. Tolarova e Cervenka [10] subdividiram este grupo em ACM de origem malformativa, deformativa ou disruptiva. Não ficou claro pelos autores se foi incluído neste grupo a Sequência da Brida Amniótica.

2.5 TRATAMENTO

A complexidade do tratamento necessário aos pacientes com FO determina que sejam tratados em centros especializados. O tratamento deve ser multidisciplinar envolvendo várias especialidades. Entre os critérios internacionais de cuidado ao paciente com FO o tratamento deve englobar atendimento por cirurgião, odontologista, fonoaudiólogo, psicólogo, assistente social, pediatra, enfermeiro e geneticista clínico [72].

Os pacientes com FO têm um tratamento prolongado que geralmente necessita de vários procedimentos cirúrgicos que se iniciam no primeiro ano de vida e podem continuar até 18 ou 20 anos. Frequentemente é necessário um tratamento extenso ortodôntico e odontológico, terapia auditiva e de fala, assim como psicoterapia e aconselhamento genético. No quadro 3 é resumido o protocolo de tratamento utilizado em grande parte dos locais de tratamento.

Quadro 3 – Protocolo de tratamento segundo a idade										
	0m	3m	6m	9m	1a	3a	5a	7a	9a	15a
Plástica Labial										
Reparo de palato										
Timpanostomia										
Fonoterapia										
Psicoterapia										
Tratamento Ortodôntico										
Cirurgia Plástica (inclui cirurgia maxilar)										

Quadro 3 - Protocolo de Tratamento.
Fonte: CAIF, 2009.

2.5.1 Aconselhamento Genético

Após a determinação da etiologia da FO o aconselhamento genético deve ser realizado e isso implica na interpretação do risco de recorrência e no esclarecimento das opções reprodutivas para a família e para o indivíduo.

O risco de recorrência para anomalias congênitas isoladas onde não existe a caracterização clara da etiologia é derivado da observação de várias famílias com a mesma alteração, o que é chamado “risco empírico de recorrência”. O risco empírico somente estima uma condição intrínseca verdadeira [82].

O risco de recorrência para as FO não síndrômica depende de vários fatores incluindo a severidade da fissura, número de parentes com FO, gênero e grau de parentesco [83]. O Quadro 4 mostra o risco de recorrência calculado por Bonaiti-Pellié em 1974 que foi baseado em 180 famílias com FO. Recentemente, Grosen e colaboradores [84] realizaram um estudo retrospectivo avaliando cerca de 54000 parentes de indivíduos com FO e observaram riscos semelhantes.

Como a FLP é distinta geneticamente da FP, em famílias onde ocorre a FLP o risco de recorrência aumenta para FLP, enquanto o risco para FP continua o mesmo que a população em geral. O mesmo é verdade para indivíduos com FP [13]. Quando existe a ocorrência de FLP e FP na mesma família, a presença de uma etiologia genética deve ser considerada, como a Síndrome de Van der Woude [85].

Parentes Afetados		Risco de Recorrência (%)
Nenhum irmão	Nenhum dos genitores	0,1
	Um genitor	3
	Ambos genitores	34
Um irmão	Nenhum dos genitores	3
	Um genitor	11
	Ambos genitores	40
Dois irmãos	Nenhum dos genitores	8
	Um genitor	19
	Ambos genitores	45
Um irmão e um parente em Segundo grau	Nenhum dos genitores	6
	Um genitor	16
	Ambos genitores	43
Um irmão e um parente em Terceiro grau	Nenhum dos genitores	4
	Um genitor	14
	Ambos genitores	44

Quadro 4 - Risco de recorrência da FL/P.

Fonte: Thompson & Thompson, 2002

2.6 OBJETIVOS

O objetivo principal deste trabalho é caracterizar uma amostra de pacientes paranaenses com fissuras orais sob o ponto de vista clínico e epidemiológico.

Os objetivos secundários deste trabalho são:

- a) estimar a incidência das fissuras orais não-sindrômicas em nascidos vivos no estado do Paraná;
- b) estabelecer o risco de recorrência empírico na população estudada com fissura oral não sindrômica;
- c) avaliar as malformações mais freqüentes presentes na amostra estudada com fissura oral sindrômica.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS

O presente estudo teve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR conforme resolução 196/96 de 10/10/1996 do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde, pelo processo número N° 1015 de dezembro de 2007.

3.2 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

O presente estudo teve como base os pacientes atendidos no Centro de Atendimento Integral ao Fissurado Lábio-palatal (CAIF). Foram incluídos no estudo pacientes com FO típica atendidos no CAIF e nascidos no estado do Paraná. Não se incluíram pacientes com outras deformidades craniofaciais que não sejam acompanhadas de FO, FO atípica, fissura submucosa e incompetência velofaríngea sem FO.

3.2.1 Amostra e Fluxograma do Estudo

Foram revisados 2356 prontuários de pacientes nascidos no Estado do Paraná (Figura 5). Estes foram divididos em dois grupos: Grupo 1 – todos os pacientes avaliados por médico geneticista no período estipulado de Janeiro de 2006 a Janeiro de 2009, independente do ano de nascimento; e o Grupo 2 – todos os pacientes nascidos no período de 2002 a 2008 e avaliados no CAIF, atendidos ou não por médico geneticista, porém todos foram avaliados por cirurgião plástico e/ou pediatra.

3.2.1.1 Grupo 1

O principal propósito de tal divisão foi para que no Grupo 1 pudéssemos realizar uma determinação acurada da presença ou não de outras anomalias associadas às FO, sendo que todos os pacientes foram avaliados pelo mesmo avaliador: médico especialista em genética (JS). Este grupo foi formado por 1838 pacientes.

Neste grupo, foram realizados em todos os pacientes anamnese e exame clínico completo, com avaliação do histórico familiar e construção de heredograma até terceira geração ascendente e descendente se existisse. Para a formação do banco de dados foram anotados todos os dados obtidos quanto à idade, gênero, local de nascimento, tipo de FO, presença de outras alterações e história familiar. A presença de outras alterações foi considerada em pacientes que apresentavam além da FO ao menos outra anomalia maior ou 3 ou mais anomalias menores[69]. Exceção para esta regra foi a presença de fístulas em lábio inferior que consideramos alteração única necessária além da FO para o diagnóstico de Síndrome de Van der Woude e a presença de glossoptose e micrognatia que foi condição para o diagnóstico da Seqüência de Pierre-Robin. Essas anomalias foram subdivididas por sistemas: sistema nervoso central, urogenital, digestivo, respiratório, musculoesquelético, craniofacial, membros, cardiovascular, ocular, dermatológico, crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor. As anomalias dentárias e a perda auditiva condutiva não foram consideradas anomalias associadas, devido à sua íntima relação com a presença de FO. Para o diagnóstico de retardo mental foi utilizada a definição publicada pela Associação Americana de Retardo Mental (AAMR) onde se entende como deficiência mental como o estado de redução notável do funcionamento intelectual inferior à média, associado a limitações pelo menos em dois aspectos do funcionamento adaptativo: comunicação, cuidados pessoais, competências domésticas, habilidades sociais, utilização dos recursos comunitários, autonomia, saúde e segurança, aptidões escolares, lazer e trabalho, que se manifestam antes dos 18 anos de idade [86].

O risco de recorrência empírico foi calculado com dados deste grupo visto que se necessita de informações da história familiar. Foram considerados apenas os casos de FO não síndrômica visto que este risco empírico não se aplica à FO síndrômica. Nos casos onde houve mais do que um afetado na mesma família foi tomado como base para cálculo apenas o indivíduo da família mais velho a fim de não haver duplicação de dados.

3.2.1.2 Grupo 2

O grupo 2 comparado com dados fornecidos pela SESA foi base para o cálculo da incidência da FO no Estado do Paraná. Um dos grupos formados contempla o número amostral mais amplo possível para cálculo da incidência de tal anomalia no Estado. No grupo 2 foram revisados os prontuários de todos os pacientes atendidos no CAIF e nascidos entre os anos de 2002 a 2008, independente da avaliação de médico geneticista, entretanto todos foram avaliados por médico cirurgião plástico e/ou pediatra. O total de pacientes neste grupo foi de 1198. Para a formação do banco de dados foram anotados os dados obtidos quanto à idade, gênero, local de nascimento, tipo de FO e presença de outras alterações. Também foram solicitadas informações de dados notificados da presença da FO no Estado e suas regionais de saúde através da Divisão de Informações Epidemiológicas (DVIEP) e Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SISNASC) junto à Secretaria de Saúde do Paraná. Foram excluídos os casos onde se identificou no período neonatal outra malformação ou síndrome, visto que entrariam em outra classificação nos dados do SINASC, pois levam outro número de CID-10. A estimativa da incidência foi obtida através da divisão do número de nascidos vivos com FO não síndrômica (nascidas entre 2002 e 2008) pelo total de nascidos vivos registrados no período (por residência da mãe). Foi usado o maior valor (número de pacientes atendidos no CAIF ou registrados pelo SINASC) para determinação do número de crianças com FO visto que os dados divergiram. A data mais recente de solicitação das informações junto ao SINASC e CAIF foi de Janeiro de 2010. Os dados de nascidos vivos após esta data podem mudar devido ao registro tardio de nascimento e ao atendimento tardio de alguns casos no CAIF.

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram tabulados utilizando-se programa Microsoft-Excel (Microsoft-Office – Microsoft Windows 2003) e o programa SPSS “for Windows” versão 10.0 foi utilizado para análise estatística.

Foi realizada uma análise descritiva para o tipo de FO, idade, gênero, recorrência da FO, presença de consangüinidade, presença de anomalia associada (FO síndrômica), classificação da FO síndrômica e sistema acometido na FO síndrômica. Para avaliar a

associação entre múltiplos parâmetros da FL, FLP e FP utilizou-se o teste do Chi-quadrado (χ^2). O *Odds Ratio* (por ponto e por intervalo de 95% de confiança) foi utilizado para a comparação entre o tipo de FO e o gênero e incidência da FO antes e após a fortificação com ácido fólico no Brasil. Foi adotado o nível de significância de 5% para a distinção de achado “ao acaso” ou “estatisticamente significativo”.

4 RESULTADOS

Foram incluídos neste estudo 2356 pacientes. O Grupo 1 foi composto de 1838 pacientes com FO. O Grupo 2 foi composto de 1198 pacientes. Destes, 680 pacientes também foram avaliados por médico geneticista (Figura 5).



Figura 5 - Subdivisão da amostra estudada – Grupo 1 e 2 com representação do número de pacientes e a sobreposição entre os grupos.

Fonte: Autor

4.1 GRUPO 1

Foram avaliados 1838 pacientes com FO: 389 (21,2%) com Fissura Palatal (FP), 437 (23,8%) com Fissura Labial (FL) e 1012 (55%) com Fissura Lábio-palatal (FLP). A idade média dos pacientes no momento da avaliação foi de 12,9 anos e a mediana foi de 9,9 anos, variando de 2 dias a 87 anos de idade.

Em relação à Classificação de Spina, a população com FLP (excluindo-se FP e FL) foi subdividida em: 934 (92,3%) casos com FO transforame incisivo, 76 (7,5%) com FO pré e pós-forame incisivo e 2 (0,1%) com FO pré e transforame incisivo bilateral (Tabela 1).

Tabela 1 – Tipo de FLP – Classificação de Spina

Tipo	Número de Casos	
Transforame	934	92,4%
Pré e Pós-forame	76	7,5%
Pré e Transforame Bilateral	2	0,1%
Total	1012	100,0%

Fonte: Autor

A bilateralidade esteve presente em 24,9% da amostra de pacientes com FL/P, sendo 30,1% dos pacientes com FLP e em somente 12,8% dos pacientes com FL ($p < 0,001$). Quando unilateral, a FL/P era preferencialmente do lado esquerdo, em 65,9% ($p < 0,001$). Em pacientes com FP a proporção de fissura incompleta foi maior, acometendo 61,7% dos casos ($p < 0,001$) (Tabela 2).

Tabela 2 – Classificação da FO por tipo, gênero, associação a outras anomalias e lateralidade

	FL	FLP	FP
Apresentação Clínica	N = 437 (23.8%)	N = 1012 (55%)	N = 389 (21.2%)
Bilateral	56 (12.8%) ^a	305 (30.1%) ^a	n/a
Unilateral	381 (87.2%) ^a	707 (69.9%) ^a	n/a
Unilateral, direita	122 (32%) ^b	249 (35.2%) ^b	n/a
Unilateral, esquerda	259 (68%) ^b	458 (64.8%) ^b	n/a
Completa	n/a	n/a	149 (39,3%)
Incompleta	n/a	n/a	240 (61,7%)
Masculino	258 (59.04%) ^c	617 (60.97%) ^c	136 (35%) ^d
Feminino	179 (40.96%) ^c	395 (39.03%) ^c	253 (65%) ^d
Não-sindrômica	392 (89.7%)	907 (89.6%)	257 (66.1%)
Sindrômica	45 (10.3%) ^e	105 (10.4%) ^e	132 (33.9%) ^e

a Teste de Chi-quadrado comparando a proporção de FO unilateral e bilateral entre FL e FLP (P<0.001)

b Teste de Chi-quadrado comparando a proporção de defeito unilateral a esquerda ou direita da FL e FLP (P<0.001)

c Teste de Chi-quadrado comparando a proporção entre o gênero masculino e feminino para a FL e FLP (P<0.001)

d Teste de Chi-quadrado comparando a proporção entre o gênero masculino e feminino para a FP (P<0.001)

e Teste de Chi-quadrado comparando a proporção entre a FO síndrômica e não síndrômica para a FL/P e a FP (P<0.001), sem diferença significativa para a comparação de FL e FLP

n/a – não se aplica

Fonte: Autor

O gênero masculino foi mais prevalente na amostra como um todo (55%, $p<0,001$), isso foi influenciado pelo fato que 60,4% dos pacientes com FL/P eram do gênero masculino porém apenas 35% da amostra de pacientes com FP era deste gênero ($p<0,001$) (Tabela 2 e Figura 6). Quando avaliamos a FL/P, a proporção entre o gênero masculino e feminino foi de 1,52 (95%CI: 1,37-1,69) enquanto que para a FP esta razão foi de 0,54 (95%CI: 0,44-0,66).

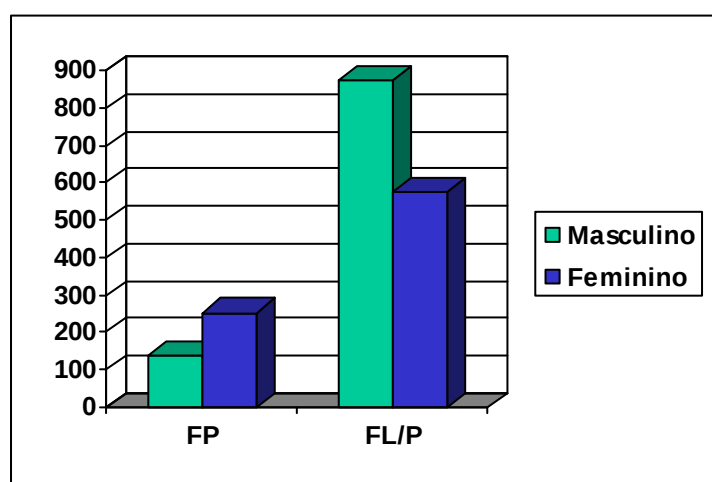


Figura 6 – Relação entre o gênero e a presença de FO, subdividida nos grupos de FP e FL/P.

Em relação à recorrência de FO não síndrômica foi observado que houve recorrência em 21,67% dos casos quando consideramos afetados com parentesco até 3º grau (Tabela 3).

Tabela 3 – Recorrência da FO		
Número de Casos		
Não	1175	78,33%
Sim	325	21,67%
Total	1500	100,0%

Fonte: Autor

A recorrência em parentes de 1º grau foi de 2,8% para o total da amostra (número total de parentes igual a 2563, Tabela 4). Quando avaliamos a prole de pacientes com FO observamos que um total de 5,9% dos casos que geraram pelo menos 1 filho, tinha filhos também com FO (risco de 5,3% para FLP e de 8,3% para FP). Quando avaliamos a irmandade (foram excluídos os casos onde não houve irmãos, resultando em n= 774 para FL/P e 149 para FP e foi considerado o número total de irmãos) observamos que 2,5% dos casos tinham um único irmão com FO (risco de 2,8% para FLP e de 1,3% para FP).

Tabela 4 - Recorrência da FO em parentes de primeiro grau				
		Prole	Irmãos	Total
FL/P (n=1251)	Total	190	1950	2140
	Afetados	10	54	64
	Risco observado	5,3%	2,8%	3%
FP (n= 249)	Total	48	375	423
	Afetados	4	5	9
	Risco observado	8,3%	1,3%	2,1%
Total	Total	238	2325	2563
	Afetados	14	59	73
	Risco observado	5,9%	2,5%	2,8%

Fonte: Autor

O risco de recorrência não foi estimado para parentes em segundo e terceiro grau devido à coleta ineficiente de informação no momento da realização do heredograma, onde não foram incluídos todos os parentes classificados como parentesco de segundo e terceiro graus.

A consangüinidade esteve presente em 2,9% da amostra, sendo 3% em indivíduos com FL/P e 2,8% em indivíduos com FP, sem diferença estatística (Tabela 5).

Tabela 5 - Presença de consangüinidade e Tipo de FO

	Consangüinidade		Total
	Não	Sim	
FL/P	1406	43	1449
	97%	3%	100%
FP	378	11	389
	97,2%	2,8%	100,0%
Total	1784	54	1838
	97,1%	2,9%	100,0%

Fonte: Autor

Também não foi significativa a diferença entre a presença de consangüinidade entre pacientes com FO síndrômica e não síndrômica ($p=0,3$, Tabela 6). Nenhum grau de parentesco de 1º e 2º graus entre os pais dos afetados foi relatado e daqueles que relataram algum grau de parentesco, a distribuição foi a seguinte: 38,9% de parentesco de 3º grau, 25,9% de 4º grau e 20,4% de 5º grau. O restante relatou grau de parentesco de 6º e 7º graus.

Tabela 6 - Presença de consangüinidade em casos com outras alterações associadas à FO

Outras alterações	Consangüinidade		Total
	Não	Sim	
Não	1512	44	1556
	97,2%	2,8%	100,0%
Sim	272	10	282
	96,5%	3,5%	100,0%
Total	1784	54	1838
	97,1%	2,9%	100,0%

Fonte: Autor

Foram identificados 282 pacientes com FO associada à outra anomalia (FO síndrômica – 15,3% da amostra). Em 10,4% e 10,3% dos pacientes com FLP e FL, respectivamente, foi observado outra malformação maior, enquanto que essa proporção é de 33,9% dos pacientes com FP ($p<0,001$ quando comparamos FL/P e FP e sem diferença estatística para FLP e FL, Tabela 7).

Tabela 7 - Presença de outras alterações relativo ao tipo de FO

Tabela 7 - Presença de outras alterações relativo ao tipo de FO				
		Outras alterações		Total
		Não	Sim	
Tipo de FO	FLP	907	105	1012
		89,6%	10,4%	100,0%
	FL	392	45	437
		89,7%	10,3%	100,0%
	FP	257	132	389
		66,1%	33,9%	100,0%
Total	1556	282	1838	
	84,7%	15,3%	100,0%	

Fonte: Autor

Não houve diferença significativa entre a presença de outras alterações em casos com FO uni ou bilateral (Tabela 8).

Tabela 8 - Presença de outras alterações em relação à lateralidade

		Outras alterações		Total
		Não	Sim	
FL/P	Bilateral	319	42	361
		88,4%	11,6%	100,0%
	Unilateral	980	108	1088
		90,1%	9,9%	100,0%
	Total	1299	150	1449
		89,6%	10,4%	100,0%

Fonte: Autor

Em relação ao gênero dos pacientes com FO síndrome observou-se na amostra total que o gênero feminino estava mais associado a outras alterações que o masculino (143 versus 139, $p=0,021$, Tabela 9).

Tabela 9 - Presença de outras alterações relativas ao gênero para todo o grupo de FO

		Outras alterações		Total
		Não	Sim	
Gênero	Feminino	684	143	827
		82,7%	17,3%	100,0%
	Masculino	872	139	1011
		86,3%	13,7%	100,0%
Total		1556	282	1838
		84,7%	15,3%	100,0%

Fonte: Autor

Quando subdividimos os grupos (FL/P e FP) observa-se que 12,2% do gênero feminino apresentam outras alterações no grupo com FL/P, enquanto somente 9,1% do gênero masculino ($p=0,038$, Tabela 10). Isso se inverte para o grupo de FP onde foram observadas outras alterações principalmente em indivíduos do gênero masculino (43,4% versus 28,9%, $p=0,005$, Tabela 10).

Tabela 10 - Presença de outras alterações relativas ao gênero para o subgrupo de FP e FL/P

		Tipo de FO	
		FL/P	FP
Gênero para a FO Síndrômica	Feminino	70	73
		12,2%	28,9%
	Masculino	80	59
		9,1%	43,4%
Total		150	132
		10,4%	33,9%

Fonte: Autor

Em relação à classificação dos casos síndrômicos a Tabela 11 demonstra os resultados. Dos 282 pacientes identificados com FO síndrômica apenas 39 pacientes (14%) realizaram o cariótipo de sangue periférico. Em 11 deles houve alteração de cariótipo (4% da amostra total de FO síndrômica e 26% dos que realizaram cariótipo). O grupo de Síndrome Reconhecida não-cromossômica correspondeu a 26,6% da amostra e foi diagnosticado através de exame físico e exames complementares básicos. O diagnóstico específico encontra-se na Tabela 11. A investigação através de exame molecular se realizou apenas em um paciente com Displasia Óssea e em dois pacientes com Síndrome Velocardiofacial. As Sequências corresponderam a

14,9% dos pacientes e as Síndromes Ambientais Conhecidas a 11,3%. As Associações Conhecidas corresponderam a 5,3% dos casos e a grande maioria, 37,94%, correspondeu ao grupo com Anomalias Congênitas Múltiplas sem diagnóstico específico.

Tabela 11 - Subdivisão dos casos de FO Sindrômica em relação a sua classificação e diagnóstico etiológico

Grupo	Tipo de Anomalia	Número de Casos	Total
Anomalia Cromossômica	Trissomia 21	3	11 (4%)
	Trissomia 13	1	
	Trissomia 18	1	
	Trissomia 22	1	
	49,XXXXY	1	
	46,X,+ mar.ish der(Y) (DYZ3+)	1	
	46,XX, del 4p15-p16	1	
	45,XY, der 22 t(18,22)	1	
	46, XY, + mar	1	
Síndrome Reconhecidamente Não Cromossômica	Aarskog	3	75 (26,6%)
	Allagile	1	
	Apert	4	
	Branquio-oculo-facial	3	
	CHARGE	2	
	Cohen	1	
	Displasia Craniofrontonasal	2	
	Displasia Óssea	6	
	Dubovitz	1	
	EEC	4	
	FG	1	
	Freeman-Sheldon	1	
	Hidrocefalia ligada X	1	
	Hipertelorismo de Teebi	1	
	Marfan	1	
	Orofaciodigital	1	
	Otopalatodigital	1	
	Peter-plus	1	
	Robinow	2	
	Say	1	
	Stickler	5	
	Treacher-Collins	1	
	Velocardiofacial	14	
	Van der Woude	15	

	Waardenburg tipo I	1	
	X-frágil	1	
Seqüência	Holoprosencefalia	4	42 (14,9%)
	Moebius	3	
	Pena-Schokeir	2	
	Pierre-Robin	21	
	Síndrome da Brida Amniótica	12	
Síndrome Ambiental	Retardo Mental por provável Injúria Neonatal	19	32 (11,3%)
Conhecida	Síndrome Alcoólica Fetal	12	
	Toxoplasmose Congênita	1	
Associação	Associação VACTERL	7	15 (5,3%)
Conhecida	Espectro Oculoauriculovertebral	8	
Anomalia Congênita		107	107 (37,9%)
Múltipla			

Fonte: Autor

Considerando todos os casos com FO síndrômica, os sistemas orgânicos mais acometidos foram: sistema nervoso central (33,3% dos casos de FO síndrômica e 5,1% de toda amostra), membros (29,8% e 4,6%), sistema cardiovascular (20,6% e 3,2%) e sistema musculoesquelético (17,7% e 2,7%). Alterações de face diferentes da FO foram observadas em 59,6% dos casos (Figura 7). A maioria dos pacientes (87,2%) apresentou mais de um sistema acometido. Algum grau de retardo de desenvolvimento neuropsicomotor foi observado em 49,32% dos casos síndrômicos (7,99% de toda amostra).

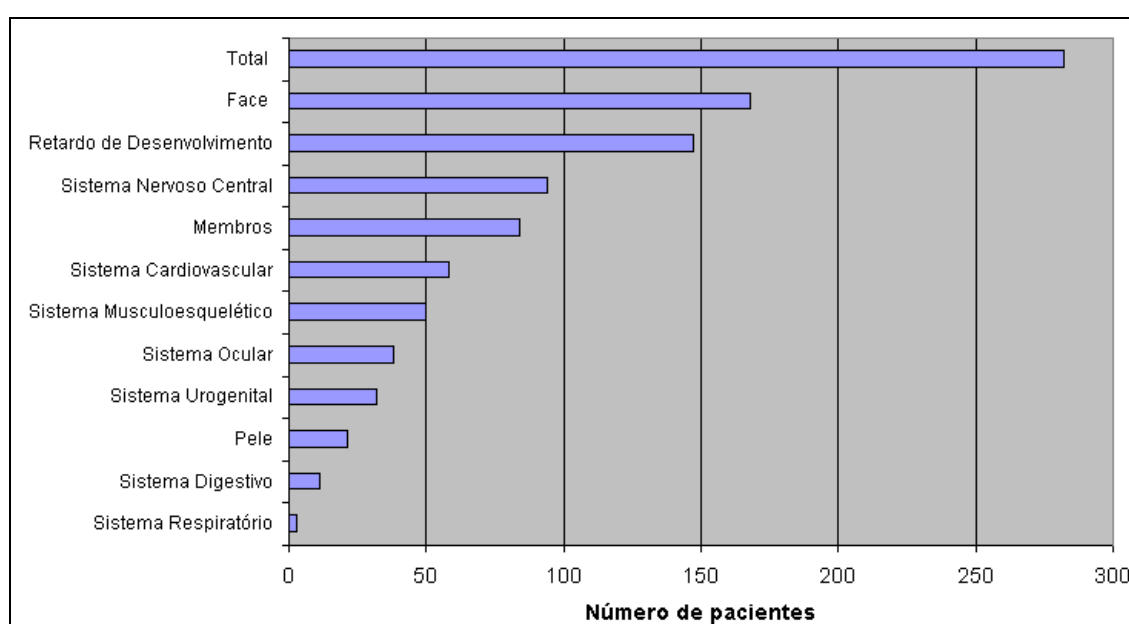


Figura 7 – Gráfico dos sistemas orgânicos acometidos na FO síndrômica em relação ao número de pacientes
Fonte: Autor.

4.2 GRUPO 2

O grupo 2 foi formado por todos os pacientes nascidos no período de 2002 a 2008 e avaliados no CAIF, independente da avaliação de médico geneticista, porém todos foram avaliados por médico cirurgião plástico e/ou pediatra. Este grupo foi composto por 1198 pacientes com FO associada ou não a outra malformação. Neste período a incidência da FO não-sindrômica no PR foi de 1/1010 nascidos vivos (1/1334 para FL/P e 1/3953 para FP, Tabela 12). Os dados fornecidos pelo SINASC da SESA foram incluídos na tabela e quando cruzamos os dados obtidos neste estudo junto ao centro de referência, com dados fornecidos pela SESA em Janeiro de 2010, observamos a falta de notificação geral de 36,53% dos casos de FO, exclusivamente para a FLP (49,94% dos casos, Tabela 12).

Tabela 12 – Incidência de FO não sindrômica no Estado do Paraná durante 2002 a 2008.

Ano	SESA	Este Estudo	Subnotificação	Nasc Vivos	Incidência
2002				165.125	
TOTAL	119	181	34,25%		1/912
CP	57	45	12,3% *		1/2897
CLP	62	136	54,41%		1/1214
2003				157.333	
TOTAL	121	166	27,11%		1/947
CP	41	34	17,07% *		1/3837
CLP	80	132	41,67%		1/1191
2004				159.636	
TOTAL	104	166	37,35%		1/962
CP	39	43	9,30%		1/3712
CLP	65	123	47,15%		1/1297
2005				160.324	
TOTAL	97	153	36,60%		1/1047
CP	41	43	4,65%		1/3728
CLP	56	110	49,09%		1/1457
2006				153.598	
TOTAL	47	141	66,67%		1/1089
CP	12	36	66,67%		1/4266
CLP	35	105	66,67%		1/1462

2007				147.554	
TOTAL	94	151	37,75%		1/980
CP	37	39	5,13%		1/3797
CLP	57	112	49,11%		1/1322
2008				151.437	
TOTAL	106	126	15,87%		1/1201
CP	50	23	54 % *		1/3028
CLP	56	103	45,63%		1/1470
TOTAL - 2002 a 2008				1.095.007	
TOTAL	688	1084	36,53%		1/1010
CP	277	263	5,05% *		1/3953
CLP	411	821	49,94%		1/1334

Fonte: SESA e Autor.

Nota: * não houve subnotificação – percentagem de casos não atendidos no CAIF e notificados junto a SESA.

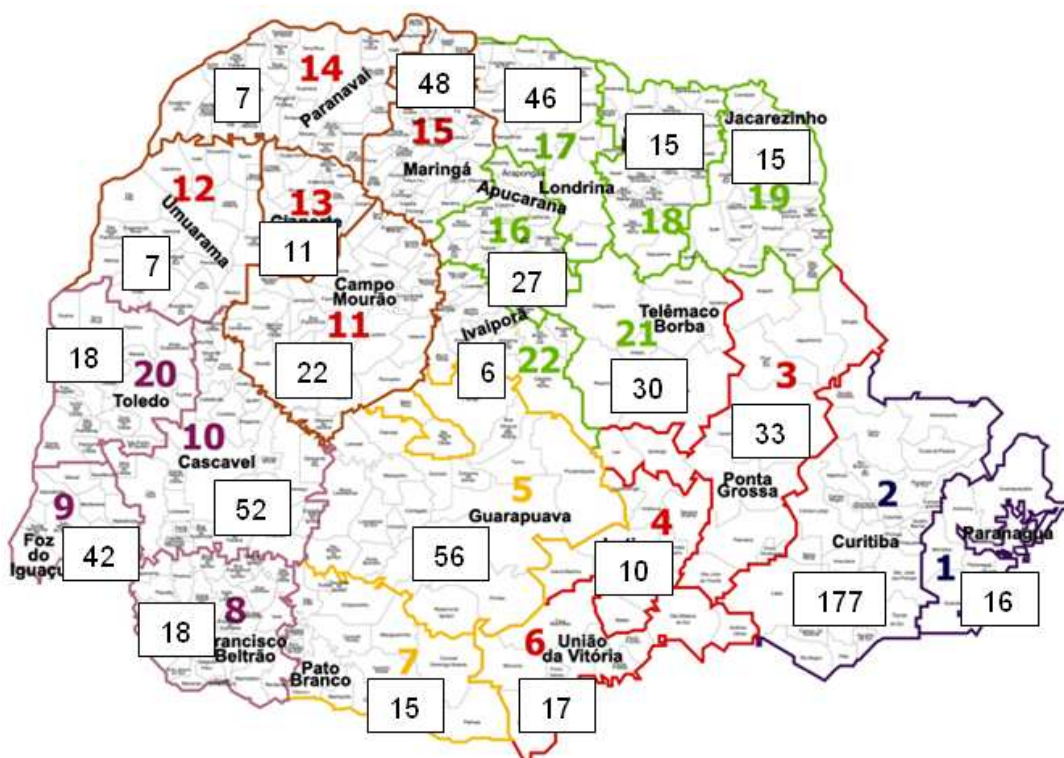
A distribuição dos casos dentro do Estado do Paraná foi como mostra a Tabela 13, o Mapa 1 e o Mapa 2, segundo os dados fornecidos pela SESA e os dados de registro no CAIF.

Tabela 13 - Distribuição de casos de FO não-sindrômica entre as Regionais de Saúde do Paraná

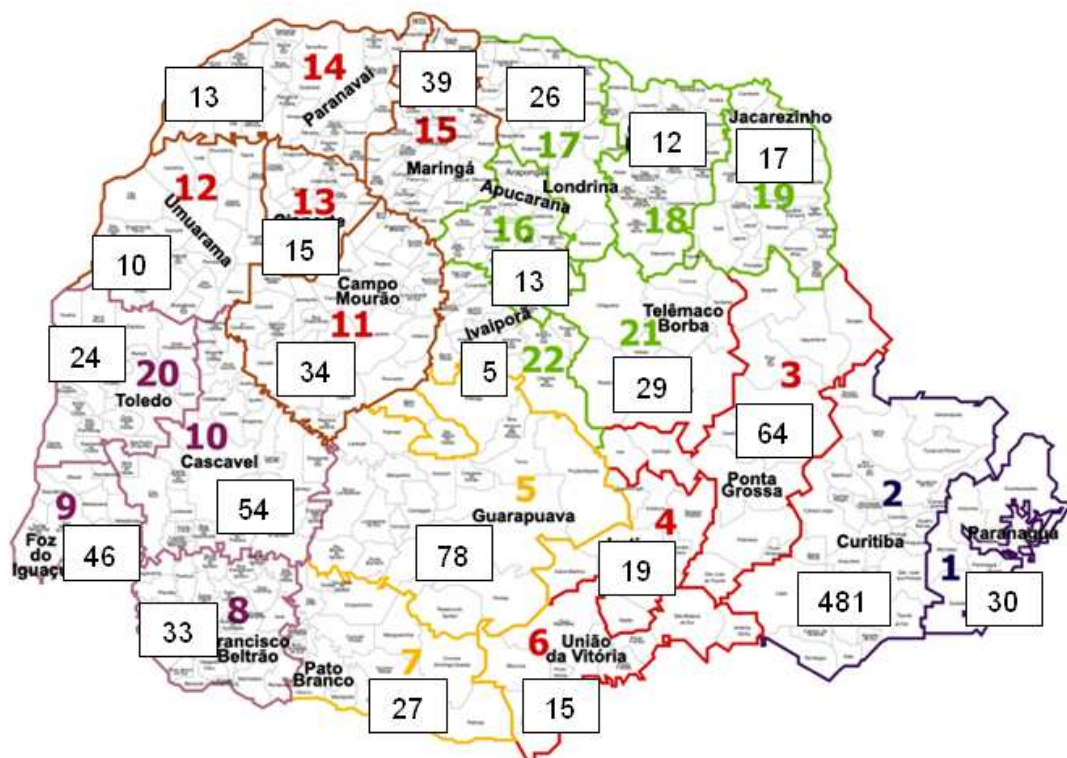
Dados da SESA	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total	Nascidos Vivos (2002 a 2008)	Incidência
1. Reg. Saúde Paranaguá	1	6	2	1	1	1	4	16	31893	1/1993
2. Reg. Saúde Metropolitana	36	27	26	19	16	27	26	177	342469	1/1935
3. Reg. Saúde Ponta Grossa	12	8	2	3	0	3	5	33	70214	1/2128
4. Reg. Saúde Irati	2	1	5	0	0	2	0	10	18200	1/1820
5. Reg. Saúde Guarapuava	8	8	10	6	4	5	15	56	57202	1/1021
6. Reg. Saúde União da Vitória	2	4	5	3	2	1	0	17	20011	1/1177
7. Reg. Saúde Pato Branco	1	3	1	4	0	6	0	15	29246	1/1950
8. Reg. Saúde Francisco Beltrão	4	2	1	4	0	3	4	18	32374	1/1799
9. Reg. Saúde Foz do Iguaçu	12	6	9	8	2	2	3	42	48374	1/1152
10. Reg. Saúde Cascavel	5	14	8	11	2	6	6	52	52099	1/1002
11. Reg. Saúde Campo Mourão	7	2	1	4	0	2	6	22	33346	1/1516
12. Reg. Saúde Umuarama	3	2	0	1	0	0	1	7	24007	1/3430
13. Reg. Saúde Cianorte	0	2	3	2	1	0	3	11	12790	1/1163
14. Reg. Saúde Paranavaí	3	1	0	1	0	0	2	7	25008	1/3573
15. Reg. Saúde Maringá	4	10	5	8	6	10	5	48	63092	1/1314
16. Reg. Saúde Apucarana	4	4	7	4	3	2	3	27	33166	1/1228
17. Reg. Saúde Londrina	4	5	6	5	5	11	10	46	82071	1/1784
18. Reg. Saúde Cornélio Procopio	2	2	3	1	0	4	3	15	22506	1/1500
19. Reg. Saúde Jacarezinho	1	7	1	3	0	3	0	15	27879	1/1859
20. Reg. Saúde Toledo	3	2	2	4	3	3	1	18	32800	1/1822
21. Reg. Saúde Telêmaco Borba	5	3	7	3	2	3	7	30	20898	1/697
22. Reg. Saúde Ivaiporã	0	2	0	2	0	0	2	6	15010	1/2502
Total	119	121	104	97	47	94	106	688	1094655	1/1591

Dados do CAIF	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total	Nascidos Vivos (2002 a 2008)	Incidência
1. Reg. Saúde Paranaguá	2	8	3	3	6	4	4	30	31893	1/1063
2. Reg. Saúde Metropolitana	91	70	66	60	69	67	58	481	342469	1/712
3. Reg. Saúde Ponta Grossa	9	11	6	13	9	9	7	64	70214	1/1097
4. Reg. Saúde Irati	3	4	4	1	3	4	0	19	18200	1/958
5. Reg. Saúde Guarapuava	12	11	10	12	11	8	14	78	57202	1/733
6. Reg. Saúde União da Vitória	1	4	4	3	3	0	0	15	20011	1/1334
7. Reg. Saúde Pato Branco	5	6	3	5	0	7	1	27	29246	1/1083
8. Reg. Saúde Francisco Beltrão	6	2	9	3	4	5	4	33	32374	1/981
9. Reg. Saúde Foz do Iguaçu	13	6	8	3	8	4	4	46	48374	1/1052
10. Reg. Saúde Cascavel	6	16	8	12	2	4	6	54	52099	1/965
11. Reg. Saúde Campo Mourão	8	5	2	7	2	4	6	34	33346	1/981
12. Reg. Saúde Umuarama	3	1	1	0	3	0	2	10	24007	1/2401
13. Reg. Saúde Cianorte	0	2	1	2	3	3	4	15	12790	1/853
14. Reg. Saúde Paranavaí	1	5	1	1	2	2	1	13	25008	1/1924
15. Reg. Saúde Maringá	2	0	5	4	6	14	8	39	63092	1/1618
16. Reg. Saúde Apucarana	2	1	4	4	0	0	2	13	33166	1/2551
17. Reg. Saúde Londrina	6	4	9	5	1	1	0	26	82071	1/3157
18. Reg. Saúde Cornélio Procopio	3	2	3	1	1	2	0	12	22506	1/1876
19. Reg. Saúde Jacarezinho	1	1	5	2	4	2	2	17	27879	1/1640
20. Reg. Saúde Toledo	3	3	6	6	1	5	0	24	32800	1/1367
21. Reg. Saúde Telêmaco Borba	4	2	7	5	3	5	3	29	20898	1/721
22. Reg. Saúde Ivaiporã	0	2	1	1	0	1	0	5	15010	1/3002
Total	181	166	166	153	141	151	126	1084	1094655	1/1010

Fonte: SESA e Autor



Mapa 1 - Mapa do Paraná com o total de pacientes de cada regional nos anos de 2002 a 2008 notificados pela SESA e subdivididos entre as Regionais de Saúde do Paraná.
 Fonte: Figura adaptada de SESA, 2010 e dados da SESA, 2002 a 2008.



Mapa 2 - Mapa do Paraná com o total de pacientes de cada regional nos anos de 2002 a 2008 atendidos no CAIF e subdivididos entre as Regionais de Saúde do Paraná.
 Fonte: Figura adaptada de SESA, 2010 e dados do autor.

Observamos que a notificação junto à SESA é menor que o número de casos atendidos no CAIF em todas as regionais com exceção das regionais de saúde de Maringá, Apucarana, Londrina e Cornélio Procopio. A subnotificação é especialmente notada na regional de saúde metropolitana com 304 casos (63,2%) não notificados. Ao avaliarmos a incidência da FO por Regional de Saúde observamos valores variáveis de incidência o que se deve provavelmente ao número pequeno de casos, quando agrupados isoladamente.

Quando observamos a incidência de FO não-sindrômica e relacionamos ao período de início da fortificação de ácido fólico na farinha de trigo e milho no Brasil (início de fortificação em Julho de 2004) observamos um decréscimo de 18,52% dos casos de FO não-sindrômica (OR-0,81 – IC 0,72 a 0,93; $p=0,002$), principalmente para FL e FP do gênero masculino onde foi observado um decréscimo de 33,59% e 39,66% dos casos, respectivamente (Tabela 14 e Figura 8).

Tabela 14 - Subdivisão da FO não-sindrômica em relação ao número de casos para os anos de 2002 a 2004 e 2006 a 2008

	2002 a 2004	2006 a 2008	Decréscimo (%)	Odds Ratio	IC de 95%	
					Inferior	Superior
FO	513	418	18,52	0,81	0,72	0,93
FL/P	391	320	18,16	0,82	0,71	0,95
FP	122	98	19,67	0,80	0,62	1,05
FL	191	149	21,99	0,78	0,63	0,97
Masculino	131	87	33,59	0,66	0,51	0,87
Feminino	60	62	-3,33	1,03	0,72	1,47
FLP	200	171	14,50	0,86	0,70	1,05
Masculino	130	114	12,31	0,88	0,68	1,13
Feminino	70	62	11,43	0,89	0,63	1,25
FP	122	98	19,67	0,80	0,62	1,05
Masculino	58	35	39,66	0,60	0,40	0,92
Feminino	64	63	1,56	0,98	0,70	1,39

Fonte: Autor

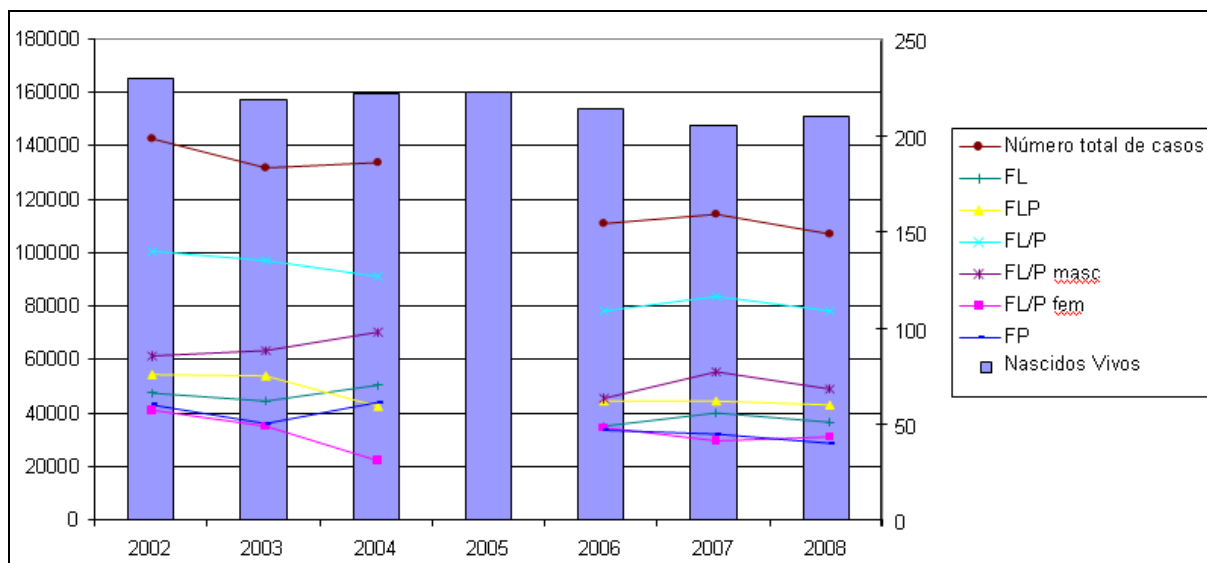


Figura 8 – Gráfico do número de casos de FO não-sindrômica para os anos de 2002 a 2004 e 2006 a 2008
Fonte: Autor.

4.3 GRUPO 1 X GRUPO 2

Em relação à presença de outras alterações associadas à FO, quando selecionamos apenas os casos não avaliados pelo médico geneticista (n=518) observou-se que a percentagem de casos síndrômicos foi de 10,6% (24,4% para a FP e 4% para FL/P, Tabela 15).

Tabela 15 - Presença de outras alterações relativas ao tipo de FO em indivíduos do Grupo 2 não avaliados por médico geneticista

		Outras alterações		Total
		Não	Sim	
FO	FP	127	41	168
		75,6%	24,4%	100,0%
	FL/P	336	14	350
		96%	4%	100,0%
Total		463	55	518
		89,4%	10,6%	100,0%

Fonte: Autor

Todos os pacientes tiveram avaliação médica. Nos casos não avaliados por médico geneticista (mas avaliados por pelo menos pediatra e/ou cirurgião plástico) havia registro de menor número de alterações associadas à FO e quando comparamos o grupo avaliado por médico geneticista e o não avaliado vemos que o relato da presença de outra alteração é

significativamente diferente ($p < 0,001$, Tabela 16), mostrando-se maior no grupo avaliado por médico geneticista.

Tabela 16 - Presença de outras alterações em relação à avaliação por médico geneticista

		Outras alterações		Total
		Não	Sim	
Avaliados por médico geneticista	Não	463	55	518
		89,4%	10,6%	100,0%
	Sim	1556	282	1838
		84,7%	15,3%	100,0%

Fonte: Autor

5 DISCUSSÃO

5.1 GRUPO 1

5.1.1 Tipo de Fissura

Em relação ao tipo de FO, observamos que 389 (21,2%) casos apresentavam FP, 437 (23,8%) FL e 1012 (55,1%) FLP. Esta proporção é semelhante e pouco variável na maioria dos trabalhos publicados [2, 10, 36, 55, 84, 87]. Os dados obtidos em hospitais e clínicas onde os pacientes são tratados, como nosso estudo, são certamente influenciados pelo nível sócio-econômico da população freqüentadora destes centros e pelo grau de complexidade exigida no tratamento do FO. Isso pode causar um viés de amostragem em alguns estudos baseados em clínicas de tratamento levando a casos mais graves (que tem maior dificuldade para realização de correção cirúrgica e odontológica) ser mais comum que outros. Stoll et. al. [2], avaliando cerca de 240.000 nascidos vivos consecutivos em uma região da França observaram 460 pacientes com FO. Destes, 201 tinham FP (43,7%), 88 tinham FL (19,1%), e 171 tinham FLP (37,2%). Genisca et. al. avaliaram 3.344 pacientes com FO de uma amostra de dados do Estudo Nacional de Prevenção de Defeitos Congênitos dos Estados Unidos da América (*National Birth Defects Prevention Study – NBDPS*) entre os anos de 1997 a 2004 e observaram que 751 (22%) apresentavam FL, 1399 (42%) FLP e 1194 (36%) FP. Um estudo realizado em clínica de tratamento como o estudo realizado por Martelli-Junior et al que avaliaram 126 pacientes com FO tratados no Centro de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade José do Rosário Vellano (Alfenas, MG) entre os anos de 2000 a 2005 foi observado que 39,68% dos pacientes apresentavam FLP, 38,09% FL e 22,23% FP.

Quando avaliamos o grupo com FLP sob a Classificação de Spina vemos que a fissura transforâmen incisivo é a mais comum, entretanto há associação entre os tipos de FO em 78 casos (7,6%) – FO pré e pós-forâmen (76 casos) e pré e transforâmen bilateral (2 casos). Isso também foi relatado em outros estudos [33, 87]. Geralmente observamos a presença somente da FL pré-forame incisivo e em poucos casos associada à FP (palato secundário) sem acometimento do palato primário como observado em nosso estudo e também relatado por Saal [1]. Entretanto tal autor refere que em tais casos onde existe a associação de FL e FP (pré

e pós-forâmen incisivo) existe uma associação a outras anomalias, o que não foi observado em nenhum de nossos pacientes com tal tipo de fissura.

A FL unilateral esteve presente na maioria dos casos tanto nos casos de FL como nos de FLP. O lado esquerdo foi o mais acometido como relatado na literatura [2, 33, 55, 87]. O motivo de tal predileção para o lado esquerdo não é conhecido. É sabido que os órgãos internos de todos os vertebrados são organizados de forma assimétrica ao longo do eixo esquerda-direita e o desenvolvimento desta assimetria é controlado de formas cada vez mais conhecidas [88]. Grupos de genes expressos de forma assimétrica durante as fases iniciais do desenvolvimento embrionário, pertencem à cascata de sinalização Nodal. A sinalização Nodal é a via mais importante da sinalização para o estabelecimento da lateralidade e tem papel crítico no desenvolvimento embrionário precoce [89]. A sinalização ocorre devido a proteínas codificadas por genes que são expressos predominantemente no lado esquerdo de todos os embriões vertebrados [89]. Padrões de lateralidade de defeitos externos são reconhecidamente vistos em vários tipos de anomalias, como a microtia e o pé torto congênito com predileção pelo lado direito e FLP e displasia congênita do quadril para o lado esquerdo [90]. É possível que defeitos nessa via de sinalização possam contribuir para essa predileção, entretanto nenhum estudo ainda demonstrou isso.

Observamos que 24,9% dos casos com FL/P apresentavam acometimento bilateral, sendo a FLP duas vezes mais acometida bilateralmente que a FL. Isso também foi relatado por outros autores [55, 91], fato que suporta a hipótese discutida em alguns estudos de que a FL e FLP seriam patogenticamente distintas e deveriam ser analisadas separadamente. Questiona-se também se seria somente resultado da diferença na severidade de uma mesma doença [7, 55]. Recentemente Marazita et al. [15] analisando 6565 indivíduos com FL/P observaram associação genotípica entre famílias com FLP e o gene *FOXE1* e entre a FL e o gene *IRF6*, o que reforça a importância da caracterização fenotípica precisa do tipo de FO e análise separada entre a população de pacientes com FL e FLP.

Com relação à FP, 39,3% apresentavam fenda completa. Freitas et al. [87] observaram a FP completa em 16,4% dos casos e Martelli-Junior [92] em 17,9% dos casos. Este dado é controverso em outros estudos [55, 76] o que provavelmente se deve ao critério de classificação usado em cada estudo. Genisca et al. [55], por exemplo, observaram que 22% dos casos apresentavam FP com acometimento do palato duro, Magdalenic-Mestrovic e Bagatin [76] observam que cerca de 75% dos casos tinham acometimento do palato duro, entretanto estes estudos não classificam se a FP era completa ou não, apesar do acometimento do palato duro. O tipo de classificação utilizada no CAIF diverge do usado por Genisca et al. [55] e

Magdalenic-Mestrovic e Bagatin [76], visto que o que classificamos como FP incompleta pode acometer também o palato duro, mas de forma incompleta, sem atingir a região do forâmen incisivo.

5.1.2 Gênero

A maior parte dos pacientes com FL/P neste estudo era do gênero masculino – 60,4%, estando esse achado de acordo com outros relatos [2, 10, 87]. A razão entre o gênero Masculino/Feminino foi de 1,52 o que é semelhante ao relatado por Genisca et al. [55] e menor que o relatado por Magdalenic-Mestrovic e Bagatin [76] que foi de 1,9. Segundo Gorlin et al. [77], Croen et al. [3] e Vieira e Orioli [16], a FP é mais freqüente no gênero feminino. Este achado também foi observado nessa pesquisa sendo 65% dos casos do gênero feminino. A razão entre o gênero Feminino/Masculino foi de 1,86 maior que o relatado por Genisca et al. [55] e Magdalenic-Mestrovic e Bagatin [76] que foi respectivamente de 1,2 e 1,4. Alguns autores não observaram diferença entre os gêneros para pacientes com FP [92]. A susceptibilidade dependente do gênero para a FO não é ainda muito bem compreendida. Segundo Blanco et al. [93], a susceptibilidade do gênero masculino para a FL/P parece ser ao menos em parte a uma consequência da variação do gene *MSX1*, localizado no cromossomo 4, com uma variante mais comum em homens com FL/P. Também levantou-se a hipótese de que genes relacionados ao cromossomo X devam ter um papel importante na etiologia da FO. Kimani et al. [94] estudou a presença de inativação preferencial do cromossomo X em 13 pares de mulheres gemelares monozigóticas discordantes para FO e em 171 pares de irmãs não gemelares também discordantes para FO. Não foi encontrado valor significativo para o estudo das irmãs gemelares, entretanto a inativação foi preferencial para os pares de irmãs não gemelares o que sugere que a inativação preferencial possa contribuir para a geração da FO, especialmente, FL/P.

Em relação à FP, é proposto que o momento embriológico de fechamento do palato secundário esteja relacionado com a prevalência aumentada de FP no gênero feminino. No gênero masculino a fusão e fechamento palatal ocorrem alguns dias precocemente em relação ao gênero feminino, o que pode ter alguma relação com o aumento da incidência da FP em mulheres [23].

5.1.3 História Familiar

Historicamente, o fator de risco mais consistente identificado para a FO não-sindrômica é a história familiar positiva [95]. A observação de concordância entre gênero e recorrência dentro de uma família dá fortes evidências da contribuição genética na etiologia da FO, entretanto nenhum padrão de herança mendeliana típica foi identificado, o que caracteriza o denominado modelo de herança multifatorial. Em tal modelo de herança observamos que os parentes de indivíduos afetados têm um risco muito maior de terem filhos com a mesma alteração do que o esperado na população geral exposta ao mesmo ambiente, porém não tão grande quanto nas doenças tipicamente mendelianas [50].

Em nosso estudo observamos que 21,6% das famílias tinham outro parente até terceiro grau também com FO, o que foi semelhante ao relatado por Freitas e Silva et al em 2008 [96] que observaram que 23% dos pacientes com FO relataram história familiar positiva. Quando avaliamos a ocorrência de parentes em primeiro grau com FO observamos um risco geral de 2,8% (2,1% para FP e 3% para FL/P). Tais dados são consistentes com o encontrado por outros autores. Em 1992, Castilla et al [97] observaram recorrência de 4% para FL/P e de 2% para FP em irmãos de pacientes do gênero masculino e de 2% para ambos FL/P e FP para o gênero feminino. Os autores estudaram 27.771 recém-nascidos com diferentes tipos de malformações em uma amostra de 9 países da América do Sul através de registros do ECLAMC. Recentemente Grosen et al [84] avaliaram a história familiar de 6776 indivíduos com FO (cerca de 54000 de seus parentes) nascidos entre os anos de 1952 a 2005 e observaram que 789 parentes (11,6%) até terceiro grau apresentavam também FO. A recorrência em parentes de primeiro grau foi de 2,7% para FL, 3,5% para FLP e 3,1% para FP. Para parentes em segundo grau observaram recorrência de 0,7% para FL, 0,8% para FLP e 0,7% para FP; e para terceiro grau observaram 0,3, 0,6 e 0,5% respectivamente. Em nosso trabalho o risco de recorrência não foi estimado para parentes em segundo e terceiro grau devido à coleta ineficiente de informação no momento da realização do heredograma, visto que não foram incluídos todos os parentes classificados com segundo grau: meios-irmãos, sobrinhos, tios e avós e terceiro grau: primos, meios-sobrinhos, sobrinhos-netos, meios-tios, bisavós, tios-avós.

A consangüinidade aumenta risco tanto para morbidade quanto para mortalidade precoce [98]. Sabe-se que os casamentos consangüíneos aumentam o risco de gerar filhos

homozigotos com freqüências maiores do que os não-consangüíneos, por isso também aumentam o risco de doenças recessivas. As taxas de consangüinidade variam consideravelmente entre países e culturas. Liascovich et al. avaliaram uma amostra de 54000 nascidos vivos em países da América do Sul através do ECLAMC entre 1967 e 1996 e identificaram taxa de consangüinidade de 0,96% [99]. No Brasil a taxa observada foi de 1,6% e o Paraná teve taxa de 1,79%. Em nosso estudo observamos que a consangüinidade esteve presente em 2,9% da amostra, o que é maior que o observado nessa população brasileira (OR=1,62, 95%IC =1,07-2,46). Em 2009, Leite e Koifman [100] estudando um grupo de 274 pacientes com FO em um centro de referencia do Rio de Janeiro, observaram que a consangüinidade esteve significativamente mais associada à FL/P (4%) que o observado na população controle (1,8%; OR=3.80, 95%IC =1,27-12,18). Este dado não se repetiu para a FP. Em um estudo realizado por Sandrini em uma amostra de pacientes do Rio Grande do Sul foi observado a presença de consangüinidade em 10% da amostra [101]. A associação entre consangüinidade e FO no nosso estudo vai de acordo com o reportado e o que é esperado para uma doença multifatorial [84].

5.1.4 FO Síndrômica

A FO foi considerada síndrômica quando associada à outra anomalia maior e/ou 3 ou mais anomalias menores, como foi proposto por Rasmussen et al. [69]. De modo geral foi observado que 15,3% do total de pacientes apresentavam outra anomalia: 10,3% dos casos de FL, 10,4% da FLP e 33,9% da FP. Os dados encontrados por outros autores mostram grande variabilidade, sendo de 4,3% relatado por Jensen et al. [102] e de 63,4% no relato de Shprintzen et al. [103]. Essa grande diferença relatada entre as pesquisas realizadas é reflexo principalmente da divergência entre a metodologia empregada nessa classificação, do treinamento e experiência do profissional responsável pelo exame físico do paciente e da população estudada. No trabalho realizado por Jensen et al. [102] 602 crianças foram avaliadas pelos autores que observaram que apenas 26 delas apresentavam outra anomalia maior: 12 pacientes com FP (correspondente a cerca de 9%) , 13 pacientes com FLP (5,2%) e 1 paciente com FL (0,5%). A seqüência de Pierre Robin não foi considerada uma anomalia associada. Nesse grupo foram excluídos os óbitos neonatais, natimortos, e também não foram incluídos os casos de FO atípica e FP submucosa.

Já Shprintzen et al. [103] avaliaram 1000 pacientes incluindo casos de FP submucosa. Eles observaram que 63,4% deles apresentavam outra anomalia. As anomalias menores e maiores foram consideradas. As anomalias maiores craniofaciais incluíram: hiperplasia maxilar ou mandibular severa, hipertelorismo orbital severo, fissuras de órbitas, fissuras comissurais, defeitos nasais, assimetria facial, cranioestenose, retardo mental e convulsões. As anomalias menores incluíam fissura palpebral oblíqua para cima, distopia canthorum, orelha de inserção baixa e posterior, raiz nasal alta ou baixa, as dificuldades de aprendizagem, desordens de percepção e outros "sinais leves". 56 pacientes tiveram FL, 364 pacientes tinham FLP e 580 pacientes tinham FP (250 destes tinham FP submucosa). A menor frequência de anomalias associadas foi visto para a FL - 45%, e a maior para FP - 72%. A maioria dos pacientes apresentavam anomalias múltiplas associadas e apenas uma pequena percentagem deles apresentavam anomalias menores simples – 15,7%. Cerca de metade dos pacientes tinha reconhecidamente síndromes, seqüências ou associações, enquanto a outra metade tinha exame físico sugestivo de síndromes.

Em 1998, Croen et al. avaliaram crianças nascidas vivas e óbitos fetais com FO e observaram que 26,2% dos pacientes com FLP e 51,7% dos casos de FP apresentavam outras alterações [3]. Em um estudo prospectivo, Stoll et al. avaliaram prospectivamente nascidos vivos e natimortos e observaram que 13,6% dos indivíduos com FL, 36,8% da FLP e 46,7% da FP apresentavam outras alterações [2]. Tolarova e Cervenka [10] avaliaram retrospectivamente o registro de 4433 casos e observaram que 38,33% dos casos apresentavam outra anomalia. As FO atípicas foram incluídas neste estudo. Os autores observaram que 14,2% da FL, 32,3% da FLP e 52,5% da FP apresentavam outra alteração. No Brasil, Furlaneto avaliou 100 pacientes que são atendidos em um centro de referência em Porto Alegre e observou que 20% deles apresentavam uma anomalia associada [104].

Essa ampla variação pode ser atribuída, em parte, ao fato de que muitos autores não relatam todos os indivíduos nascidos em um determinado local, mas somente os pacientes encaminhados para tratamento em certa unidade, como em nosso trabalho. Neste caso, deixamos de avaliar natimortos e óbitos neonatais precoces, que não chegam a ser referenciados para tratamento. Outra possível explicação para esta variação seria a falta de consenso sobre o que deve ser considerado como um defeito congênito associado à FO [2].

Como relatado acima é significativamente maior a presença de outras malformações em pacientes com FP que FL/P, um dado observado também em nossa pesquisa – 33,9% da FP contra 10,3% da FL/P. Em alguns trabalhos foi observado que a FL é menos associada a outras anomalias que a FLP [2, 10, 103]. Tal dado não foi observado em nosso estudo, pois

não houve diferença significativa entre estes grupos – 10,3% da FL e 10,4% da FLP são associadas a outras anomalias. Segundo Genisca et al. [55] a diferença entre a proporção de anomalias associadas entre estes tipos de FO reforçam o fato de que têm etiopatogenia diferente como discutido anteriormente. Nosso trabalho diverge no que se refere a presença de anomalias associadas na FL e FLP, entretanto, como previamente relatado é mais comum que a FLP tenha acometimento bilateral que a FL (24,9% e 12,8%, respectivamente) o que corrobora tal hipótese.

Outro dado importante foi a diferença estatisticamente significativa observada entre a presença de FO síndrômica em relação ao gênero. Observamos que o gênero feminino com FL/P apresenta mais anomalias associadas que o gênero masculino (12,9% contra 9,1% respectivamente), o que se inverte para a FP, sendo o gênero masculino mais associado a outras anomalias (43,4% contra 28,9% respectivamente). Esse dado não é relatado em outros artigos, mas é importante, visto que pode auxiliar o médico na avaliação do paciente com FO fazendo com que tenha mais cuidado na avaliação e classificação da FO síndrômica, dependendo do gênero do paciente. Isto pode ser explicado pela “teoria do limiar” de uma doença multifatorial onde quando temos o gênero menos prevalente afetado as alterações são mais severas e complexas [82]. Para a FLP o gênero masculino é mais prevalente e, portanto, para um paciente do gênero feminino desenvolver a doença significa que o acometimento de genes mais deletérios foram necessários para desenvolver sintomas.

Em relação ao acometimento de outros sistemas orgânicos considerando todos os casos com FO síndrômica, os sistemas mais acometidos foram: sistema nervoso central (33,3% dos casos de FO síndrômica e 5,1% de toda amostra), membros (29,8% e 4,6%), sistema cardiovascular (20,6% e 3,2%) e sistema musculoesquelético (17,7% e 2,7%). A maioria dos pacientes (87,2%) apresentou mais de um sistema acometido o que também foi observado por Shprintzen et al. [103]. Geniska et al. [55] relataram que para FL e FLP o sistema cardiovascular era mais acometido (3,3% e 7,2% respectivamente), seguido de membros (1,6% e 3,6%) e sistema musculoesquelético (1,5% e 3,1%). Quando avaliaram a FP observaram que o sistema cardiovascular era acometido em 9,1% dos casos, seguido de membros (6,3%) e sistema nervoso central (6,2%). Esse grupo excluiu os pacientes que tinham FO associada a uma síndrome reconhecida no período neonatal. Stoll et al [2] observaram que os sistemas mais acometidos foram o sistema nervoso central, seguido musculoesquelético e cardiovascular. Alterações de face foram observadas em 59,6% dos casos, o que também foi observado por Stoll et al.[2]. Estes autores não incluíram o retardo mental como uma anomalia associada.

É possível entender que as anomalias cardíacas e a FO sejam frequentemente associados devido a interação do desenvolvimento embriológico do coração e face. O arco aórtico do coração primitivo circunda os arcos faríngeos a partir dos quais é formada a face [24]. Ainda que a malformação cardíaca seja o defeito congênito mais comum em nascidos vivos, a associação de cardiopatia congênita e FO é maior que o esperado na população geral [55]. Em relação ao sistema nervoso central, vários estudos têm demonstrado que indivíduos com FO têm mais frequentemente anomalias na estrutura cerebral [2, 55, 105] e assim como o coração, o cérebro e a face têm íntima relação no desenvolvimento embriológico[22]. Mesmo em pacientes com FO não síndrômica é relatado maior risco de anomalias estruturais cerebrais associadas a transtorno do desenvolvimento neurológico. Nopoulos et al. [105] observaram que pacientes com FO não síndrômica tinham perímetro cefálico e volume de massa encefálica menor quando comparado com a população controle.

A presença da associação entre malformação de membros e FO ainda é questionada. A ocorrência de malformações branquiais, pulmonares, cardiovasculares, gastrointestinais, renais, urogenitais e esqueléticas fazem parte do Complexo de Displasia Mesodermica Axial, um defeito de campo do desenvolvimento que ocorre durante as primeiras 4 semanas do desenvolvimento embrionário, supostamente devido a um distúrbio de migração celular durante o início da blastogênese. Associações como VACTERL e OAV são modelos deste complexo e são alterações onde defeitos em membros são comumente observados, além de também a FO [106].

Observamos algum grau de retardo de desenvolvimento neuropsicomotor em 49,32% dos casos de FO síndrômica (7,99% de toda amostra). Strauss e Broder [107] também observaram uma grande prevalência de algum grau de retardo mental entre os indivíduos com FO (10,1%), principalmente retardo mental leve e moderado (respectivamente de 42,8 e 44,6% da população com retardo mental). O grau do retardo mental não foi mensurado por testes apropriados, e não foram incluídos casos somente com dificuldade escolar. Estudos mais aprofundados no sentido de classificação do grau do retardo mental deveriam ser realizados nesta amostra de pacientes, entretanto a falta de material e profissional treinado para tal avaliação não nos possibilitou ter este dado. Além disso, a idade de alguns poucos pacientes da amostra não nos permitiu fazer tal diagnóstico por tratarem-se de neonatos no momento da consulta. Estes pacientes foram considerados normais quanto ao desenvolvimento.

5.1.5 Classificação da FO Sindrômica

Em relação à classificação dos casos síndrômicos foi adotado o sistema de classificação proposto por Tolarova e Cervenka [10] que classificaram a FO síndrômica basicamente em: anomalia cromossômica, síndrome monogênica (adaptado segundo Stoll [2] para síndrome reconhecida não cromossômica), seqüência, síndrome ambiental conhecida, associação conhecida e anomalia congênita múltipla. A Tabela 11 ilustra os resultados.

O primeiro viés para a avaliação dos casos e sua classificação correta foi a falta de realização de cariótipo para todos os pacientes deste grupo, o que seria indicado [4]. Dos 282 pacientes identificados com FO síndrômica apenas 39 pacientes (14%) realizaram o cariótipo de sangue periférico. Este dado é resultado da ausência da disponibilidade de tal exame pelo SUS em nossa instituição e na maioria dos serviços de atendimento público no Brasil. Isso é um fator que fez com que o percentual de pacientes com alteração cromossômica em nosso estudo fosse expressivamente menor que o relatado por Tolarova e Cervenka [10] e Stoll et al. [2] (4% contra respectivamente 22,9 e 21,3 %). Além disso, outro fator que diferencia a amostra é que para os dois trabalhos foram considerados os casos de natimortos com presença de FO, o que não ocorreu em nosso estudo.

O grupo de Síndrome Reconhecida Não-Cromossômica correspondeu a 26,6% da amostra. O diagnóstico específico encontra-se na Tabela 11. Tolarova e Cervenka [10] observaram que 15,7% da amostra pertenciam a esta classificação sendo as síndromes mais comuns a Síndrome de Stickler, Síndromes com Cranioestenose e Síndrome de Van der Woude. Na época da avaliação pelos autores a associação CHARGE não era considerada uma alteração monogênica (sabe-se atualmente que a maioria dos pacientes estão relacionados a mutações no gene *CHD7* [108]) e foi englobada no grupo de associação conhecida. Os autores observaram 19 casos com Associação CHARGE. A falta de realização do cariótipo pela maioria dos pacientes influencia na frequência deste grupo, visto que deixamos de classificar os casos com cromossomopatias que podem estar englobados aqui.

As Seqüências corresponderam a 10,6% dos pacientes, semelhante ao observado por Tolarova e Cervenka em 10,1% dos casos. A principal seqüência observada foi a de Pierre-Robin, seguida da Holoprosencefalia como também observado em nosso estudo. Lembramos que não incluímos casos de holoprosencefalia com fissura mediana visto que tal fissura não é considerada FO típica. As Síndromes Ambientais conhecidas corresponderam a 15,6% dos nossos pacientes, um dado muito maior que o relatado pelos autores que foi de 0,8%.

Incluimos neste grupo ao Retardo Mental por provável injúria neonatal. Esta classificação foi realizada segundo a história neonatal e características clínicas, entretanto tais pacientes não realizaram cariótipo ou outro exame de investigação etiológica devido à falta de disponibilidade como relatado acima. Outro dado importante foi a presença de 12 pacientes com alterações de provável etiologia por uso de álcool durante a gestação, um dado preocupante pela frequência do achado, visto que na literatura médica a maioria dos pacientes com Síndrome Alcoólica Fetal (SAF) não apresentam FO. Teoricamente qualquer malformação pode estar relacionada à SAF mesmo que o efeito teratogênico do álcool na geração das malformações ainda seja indefinido [109]. Alternadamente, se considerarmos que a FO não tem grande associação a SAF, então o achado sugere uma alta prevalência de SAF na população como um todo. Tolarova e Cervenka [10] observaram seis casos de SAF em uma amostra de 4433 casos de FO.

As Associações Conhecidas corresponderam a 5,3% dos casos. A associação mais observada foi o Espectro OAV e VACTERL. Tolarova e Cervenka [10] observaram 2 % dos pacientes neste grupo e como citado acima também incluíram a associação CHARGE neste grupo de pacientes. A grande maioria de nossos pacientes, 37,94%, correspondeu ao grupo com Anomalias Congênitas Múltiplas sem diagnóstico específico, o que também foi relatado por outros autores [2, 10, 76].

O processo de classificação das síndromes varia constantemente a partir do momento que se conhece cada vez mais sobre a etiopatogenia das malformações. É difícil avaliar qual classificação deve ser usada para a FO sindrômica, entretanto não parece ser esta a principal dificuldade que observamos particularmente em nosso estudo. O que parece essencial é a disponibilidade de exames complementares que possibilitem a melhor investigação diagnóstica de cada caso. Só assim cada uma dessas famílias poderia ter a correta definição do quadro, estabelecimento de tratamento e prognóstico além do aconselhamento apropriado para futuras gerações.

5.2 GRUPO 2

5.2.1 Incidência

O presente trabalho constitui o primeiro esforço concentrado em estimar a incidência da FO no Estado do Paraná. A coleta de dados para estudos epidemiológicos pode apresentar inúmeros problemas, apesar de parecer simples a princípio, pois parece certo que as FO poderiam ser diagnosticadas ao nascimento ou posteriormente em centros para tratamento.

Para o cálculo da incidência foram excluídos os pacientes com FO síndrome diagnosticada ao nascimento, visto que quando classificamos pela CID-10 estes pacientes deveriam ter um código diferente do que o usado para FO não-síndrome no preenchimento da DNV. Como discutido anteriormente as informações baseadas na DNV ou no SINASC não são totalmente confiáveis devido a fatores como: a falta de diagnóstico, as omissões e aos erros de classificação, assim como o fato da notificação dos dados obtidos em hospitais e clínicas onde os pacientes são tratados serem notadamente influenciados pelo nível sócio-econômico da população freqüentadora destes centros e pela severidade do fenótipo.

De acordo com o atendimento no CAIF, foi observado o nascimento de 1084 casos de FO não síndrome durante os anos de 2002 a 2008, e portanto podemos estimar a incidência de FO não síndrome total em nosso estado em 1 para cada 1010 crianças nascidas vivas (0,99/1000 nascimentos). Isso corresponde a 1 para 1334 nascimentos para a FL/P (0,75/1000) e de 1 para 3953 nascimentos para a FP (0,25/1000). Dados semelhantes foram observados por Genisca et al. [55] baseado em dados do Estudo Nacional de Prevenção de Defeitos Congênitos dos Estados Unidos da América (*National Birth Defects Prevention Study – NBDPS*) entre os anos de 1997 a 2004, sendo a prevalência da FL/P de 0,8/1000 nascimentos e da FP de 0,4/1000 nascimentos. Tolarova et al observaram a prevalência de 0,77/1000 para a FL/P e de 0,31/1000 para FP. Este estudo foi baseado no registro de casos na Califórnia entre os anos de 1983 a 1993. No Brasil alguns estudos têm sido realizados para este cálculo. O primeiro estudo em nosso país envolvendo a prevalência das FO foi realizado por Nagem Filho et al. [110], os quais examinaram 13.429 escolares na cidade de Bauru – SP. Foram encontrados 20 casos de fissura, resultando em uma prevalência de 1,54 por 1000 escolares. Loffredo et al. [36] fizeram um estudo de prevalência de fissuras orais no Brasil entre 1975 e 1994, usando como fonte os dados o Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC-USP), o Ministério da Saúde (DATASUS) e o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). A incidência geral foi estimada em 0,19 por 1000 nascidos vivos com tendências ascendentes durante a última década. Na região Sudeste, foi encontrada uma incidência de 0,47 por 1000 nascidos vivos, para o período de 1990 a 1995. Rezende e Zollner [39] observaram uma incidência de 1/672 nascidos vivos na cidade de Taubaté

durante os anos de 2002 a 2005. Nunes [33] observou a incidência de 1,35 casos por 1000 nascimentos em Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro, durante os anos de 1999 a 2004.

Nosso estudo observa uma importante subnotificação junto à SESA – cerca de 40% dos casos, exclusivamente para FL/P – 49,54% dos casos. O fato de que 1 a cada 2 nascidos vivos com FO não é notificado é preocupante e surpreendentemente isto foi observado principalmente para casos com FLP, um defeito externo facilmente observado ao nascimento. Além disso, este deve ser um valor também subestimado, visto que talvez alguns casos não são tratados no CAIF. Não foi observado subnotificação para a FP, o que também nos surpreende, pois a FP tem diagnóstico mais difícil ao nascimento. Kubon et al. [111] relataram a falta de registro junto ao órgão responsável na Noruega e observaram que isto estava diretamente ligado ao grau de severidade da FO. Observaram que apenas 57% dos casos com FP foram notificados ao nascimento enquanto que 97 e 83% da FLP e FL foi notificada neste mesmo período. Achemos que a notificação da FP pode estar apresentando classificação incorreta tanto para o tipo de FO, como apresentado por Nunes [33], quanto para a presença ou não de outras alterações. A presença de outras alterações e o diagnóstico de uma síndrome faria com que o paciente com FP fosse notificado com outro código do CID-10. Por exemplo, a Sequência de Pierre-Robin deveria ser notificada como Q87 e não Q35.

Observamos também que no ano de 2008 a subnotificação não foi tão importante como nos anos anteriores e a notificação para os casos de FP foi muito maior, sendo o número de casos de FP notificados 42% maior que os atendidos no CAIF. Isso pode ser decorrente da data limite para coleta de dados deste trabalho que foi de Janeiro de 2009 para os casos atendidos no CAIF. Como discutido anteriormente a correção do palato secundário ocorre somente com 1 ano de idade, assim, podemos pensar que alguns pacientes deixam de ser referidos ao serviço antes dessa idade. Houve a tentativa de avaliação do nome da mãe para que pudéssemos observar se todos os casos notificados pela SESA faziam ou não o tratamento no CAIF. Tal estratégia não foi possível devido a problemas no arquivo informatizado junto ao CAIF que não nos permitiu obter o nome da mãe.

Um estudo para avaliar a notificação dos casos com FO no Brasil foi o realizado por Nunes [33]. Este autor avaliou a incidência de FL/P no município de Campos dos Goytacazes-RJ, em crianças nascidas entre 01/01/1999 a 31/12/2004, e pesquisou a notificação da ocorrência da malformação na DNV e SINASC. Em relação à notificação de malformação verificou que, tanto a DNV, como, principalmente, o SINASC se mostraram ineficientes no registro FLP, em decorrência de falhas no preenchimento das mesmas e, principalmente, pela ausência do preenchimento do código da CID-10 na DNV. Dos 60 pacientes avaliados apenas

32 (53,3%) tinham notificação de serem portadores de anomalia congênita na DNV. Quanto ao preenchimento de qual anomalia estava presente foi observado que a FP foi a que mais foi subnotificada (75% dos casos). Quando Nunes avalia a codificação dos casos junto ao SINASC observa grande número de casos com codificação incorreta: apenas 5,3% dos casos com FL foram codificados corretamente e 100% dos casos de FLP transforâmicos foram registrados no sistema de modo incorreto. Este e nosso estudo mostram a necessidade de políticas para capacitação para correto preenchimento da DNV, principalmente o Campo 34. Em nosso Estado outros estudos deveriam ser realizados para avaliar corretamente os casos desta e de outras anomalias congênitas que foram notificados ou não, baseados em centros de referência no atendimento, dados da SESA, SINASC e DNV.

5.2.2 Distribuição de casos no estado do Paraná

O Paraná possui 399 municípios e uma população no ano de 2010 de 10,5 milhões de habitantes, segundo o IBGE [40]. As Regionais de Saúde constituem a instância administrativa intermediária da SESA e os municípios se agrupam em regionais. Existem 22 regionais de saúde (Mapa 1, Mapa 2 e Tabela 13) em todo o Estado. Os dados demográficos apontam para uma grande concentração da população nas maiores cidades. Apenas 18 dos 399 municípios possuem uma população maior que 100 mil habitantes. Embora estas cidades representem apenas 4,5% do total de municípios, elas concentram 49,5% da população do estado. Além disso, entre os 20 maiores municípios do Paraná, 7 deles fazem parte da chamada Região Metropolitana de Curitiba [40].

Em nosso estudo observamos uma concentração de casos de FO na região metropolitana o que corresponde à concentração populacional. Nota-se que 484 casos do FO se concentram na Regional de Saúde Metropolitana o que corresponde a 43,8% de todos os casos durante os anos de 2002 a 2008. Também observamos que o maior número de subnotificações junto à SESA acontece justamente nesta regional, sendo que 304 pacientes (63,43%) não foram notificados. Essas diferenças suscitam investigações adicionais, entretanto entendemos parecer imperativo que medidas para orientação correta do preenchimento do campo 34 da DNV deveriam ser realizadas principalmente nessa região.

Apesar de o CAIF ser o centro de referência de tratamento no Estado parece que pacientes principalmente do Norte do Paraná – Regionais de Saúde de Maringá, Apucarana, Londrina e Cornélio Procopio, não são referidos para tratamento no CAIF. Este dado é deduzido visto que somente nestas regionais o número de casos notificados junto à SESA é superior ao número de casos atendidos no CAIF. Uma explicação encontrada para isso pode ser a distância menor para outro centro de referência no tratamento da FO, o Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo – Centrinho, localizado em Bauru interior de São Paulo. Esse fato colabora para podermos afirmar que a incidência de casos no Estado é maior que a estimada neste estudo. Além disso, existe a possibilidade de casos, em especial os menos severos, serem acompanhados e operados fora do CAIF em centros fora ou dentro do Estado, como em clínicas particulares.

5.2.3 Incidência X Fortificação Alimentar com Ácido Fólico

Na América Latina alguns países vêm adotando uma política de fortificação alimentar com o ácido fólico com o objetivo de reduzir a incidência dos defeitos de fechamento do Tubo Neural. O Brasil, por meio de uma resolução do Ministério da Saúde, tornou obrigatória a fortificação das farinhas de trigo e milho com 1,5mg/kg de ácido fólico a partir de primeiro de julho de 2004 (Resolução - RDC no.344 de 13/12/2002, DOU de 18/12/2002). Alguns artigos sugerem também a importância do ácido fólico para a prevenção de FO, embora isso ainda seja muito controverso[35, 58, 59].

Em nosso trabalho, quando avaliamos a incidência de FO não-sindrômica de pacientes atendidos no CAIF e relacionamos ao período de início da fortificação de ácido fólico na farinha de trigo e milho no Brasil, observamos um decréscimo de 18,52% dos casos de FO não-sindrômica (OR-0,81 – IC 0,72 a 0,93, $p=0,002$), principalmente para FL e FP do gênero masculino onde foi observado um decréscimo de 33,59% e 39,66% dos casos, respectivamente. Tolarova foi a primeira autora a demonstrar o efeito do ácido fólico sobre a incidência das FO [57]. Foi observada a diminuição da recorrência de FLP não sindrômica após a suplementação com polivitamínico associado a altas doses de ácido fólico (10mg). A autora demonstrou uma diminuição da recorrência de FLP em 65,4%, sendo o principal efeito observado em indivíduos do gênero masculino (diminuição de 82,6%)[57]. Czeizel et al (1999) demonstraram que altas doses diárias de ácido fólico (6mg) diminuíram a incidência e

recorrência de FO, entretanto uma dose fisiológica ($<1\text{mg}/\text{dia}$) não se mostrou eficaz [61]. Hashmi et al (2005) estudaram a incidência de FO na população do Texas, antes e após a fortificação alimentar com ácido fólico, e demonstraram haver pouco ou nenhum efeito do ácido fólico na população local. Eles observaram uma diminuição não significativa de 13% na incidência de FP. Em um trabalho meta-analítico realizado por Johnson e Little [62] foi observado que o uso de polivitamínicos pela mãe no período periconcepção diminui o risco de FLP. Entretanto, não houve evidências significativas que mostraram que o ácido fólico por si só possa diminuir também este risco. Um estudo ainda em andamento para elucidação da eficácia da suplementação com o ácido fólico na prevenção de FLP é o Programa de Prevenção de Fissuras Orais (PPFO), que foi realizado prospectivamente para avaliar a diminuição na recorrência da FLP em vários centros do Brasil. O CAIF iniciou sua participação no estudo em 2008. A suplementação com ácido fólico das participantes neste estudo não altera nossos dados visto que tal suplementação se iniciou após.

Recentemente Lopez-Camelo et al. [35] através de dados do ECLAMC avaliaram o efeito da fortificação de alimentos com o ácido fólico sobre a incidência de anomalias congênitas no Brasil, Argentina e Chile. A análise incluiu 3.347.559 crianças nascidas vivas nestes 3 países no período de 1982 a 2007. Foi observado uma redução significativa no número de defeitos de fechamento do tubo neural para os três países, em especial a espinha bífida. Não se observou alteração significativa no número de casos de FO em nenhum país. Nosso trabalho parece mostrar que a fortificação com o ácido fólico na farinha de trigo diminuiu o número de casos de FO no Paraná. Entretanto, neste trabalho avaliamos somente o número exato de casos, gênero e o tipo de FO sem discriminar por história familiar, consangüinidade, uso de teratógenos durante a gestação, alimentação materna, efeito ambiental, uso de comprimidos de ácido fólico e/ou polivitamínicos e outras variáveis que poderiam também influenciar na incidência e recorrência da FO. Estudos epidemiológicos ao nível regional deveriam ser realizados para avaliação do papel do ácido fólico na prevenção tanto da FO quanto de outras malformações visto que nossos dados divergem do grande estudo nacional feito por Lopez-Camelo et al. [35].

5.3 GRUPO 1 X GRUPO 2

5.3.1 Avaliação Clínica por médico geneticista

Quando comparamos o grupo 1 e o grupo 2 podemos comparar a percentagem de diagnóstico de FO sindrômica por médico geneticista e por médico de outra especialidade. Para os casos com FO atendidos por médico geneticista comparando-os com os casos atendidos somente por pediatra e/ou cirurgião plástico observamos que o diagnóstico de anomalias associadas aumenta de 10,6 para 15,3%. A presença do geneticista clínico é um dos critérios internacionais de cuidado ao paciente com FO. Segundo a Organização Mundial de Saúde o tratamento deve englobar pelo menos cirurgião, odontologista, fonoaudiólogo, psicólogo, assistente social, pediatra, enfermeiro e geneticista clínico [11]. O papel do médico geneticista na equipe de tratamento parece essencial para a definição do diagnóstico, classificação, aconselhamento genético e pesquisas científicas da etiologia das FO. Segundo Lin et al [112] o geneticista clínico pode revisar, interpretar a informação médica e assegurar que os defeitos congênitos sejam codificados e classificados apropriadamente. Além disso, é o geneticista mais familiarizado com o conhecimento da embriologia e patogênese das anomalias congênitas. Um médico geneticista treinado em dismorfologia é capaz de diferenciar a importância de características faciais, hábitos corporais e desenvolvimento em um paciente, o que é essencial para o estabelecimento do diagnóstico de casos com anomalias congênitas múltiplas.

Apesar da importância já relatada da presença do médico geneticista, Monlleo et al [11] observaram que o geneticista clínico esteve presente somente em 50% dos centros de referência no tratamento de deformidades craniofaciais do Brasil. Foi a especialidade menos frequente entre outras especialidade de reabilitação, cirurgia e cuidados especiais.

6 CONCLUSÕES

Mediante os dados obtidos, foi possível concluir para esta população estudada que:

O tipo de fissura mais encontrado na amostra foi a fissura labial com o palato acometido, seguido da fissura labial e da fissura palatal. O gênero masculino foi o mais atingido para a fissura labial com ou sem o palato acometido e o gênero feminino foi o mais acometido para a fissura palatal.

O risco de recorrência observado para parentes em primeiro grau de pacientes com fissura oral não-sindrômica é de 2,8%.

A fissura oral sindrômica representa 15,3% dos pacientes, sendo mais prevalente em pacientes com fissura palatal (33,9%). Os sistemas mais acometidos são: sistema nervoso central, membros, sistema cardiovascular e sistema musculoesquelético. A maioria destes pacientes apresentava múltiplos órgãos acometidos e o retardo mental foi observado em cerca de metade dos pacientes com fissura oral sindrômica.

A classificação da fissura oral sindrômica mostrou-se imprecisa devido à falta de acesso desta população a exames complementares para definição de diagnóstico etiológico.

A incidência estimada das fissuras orais não-sindrômicas no estado do Paraná, entre os anos de 2002 e 2008, foi de 1 caso por 961 nascidos vivos. Em relação à notificação dessa malformação, comparando-se com dados fornecidos pela SESA, verificou-se que, o registro das fissuras labiopalatais é ineficiente.

Após a fortificação com o ácido fólico na farinha de trigo e milho a nível nacional ocorreu diminuição do número de casos de fissura oral atendidos no CAIF, porém não se pode concluir a relação direta entre causa e efeito.

A avaliação por médico geneticista quando comparado a outra especialidade médica aumenta a taxa de diagnóstico de casos de fissura oral sindrômica.

REFERÊNCIAS

1. Saal HM. Classification and description of nonsyndromic clefts. . In: Wyszynski DF, editor. Cleft lip and palate: From origin to treatment. Boston: Oxford University Press; 2002.
2. Stoll C, Alembik Y, Dott B, et al. Associated malformations in cases with oral clefts. Cleft Palate Craniofac J. 2000 Jan;37(1):41-7.
3. Croen LA, Shaw GM, Wasserman CR, et al. Racial and ethnic variations in the prevalence of orofacial clefts in California, 1983-1992. Am J Med Genet. 1998 Aug 27;79(1):42-7.
4. Wyszynski DF, Sarkozi A, Czeizel AE. Oral clefts with associated anomalies: methodological issues. Cleft Palate Craniofac J. 2006 Jan;43(1):1-6.
5. Spritz RA. The genetics and epigenetics of orofacial clefts. Curr Opin Pediatr. 2001 Dec;13(6):556-60.
6. Murray JC. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. Clin Genet. 2002 Apr;61(4):248-56.
7. Harville EW, Wilcox AJ, Lie RT, et al. Cleft lip and palate versus cleft lip only: are they distinct defects? Am J Epidemiol. 2005 Sep 1;162(5):448-53.
8. Ferguson MW. Palate development. Development. 1988;103 Suppl:41-60.
9. Cohen MM, Jr. Syndromes with Orofacial Clefting. In: Wyszynski DF, editor. Cleft lip and palate: From origin to treatment Boston: Oxford University Press; 2002.
10. Tolarova MM, Cervenka J. Classification and birth prevalence of orofacial clefts. Am J Med Genet. 1998 Jan 13;75(2):126-37.
11. Monlleo IL, Gil-da-Silva-Lopes VL. [Craniofacial anomalies: description and evaluation of treatment under the Brazilian Unified Health System]. Cad Saude Publica. 2006 May;22(5):913-22.
12. Mitchell LE, Beaty TH, Lidral AC, et al. Guidelines for the design and analysis of studies on nonsyndromic cleft lip and cleft palate in humans: summary report from a Workshop of the

International Consortium for Oral Clefts Genetics. Cleft Palate Craniofac J. 2002 Jan;39(1):93-100.

13. Murray JC. Face facts: genes, environment, and clefts. Am J Hum Genet. 1995 Aug;57(2):227-32.

14. Sozen MA, Tolarova MM, Spritz RA. The common MTHFR C677T and A1298C variants are not associated with the risk of non-syndromic cleft lip/palate in northern Venezuela. J Genet Genomics. 2009 May;36(5):283-8.

15. 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(3):151-70.

16. Vieira AR, Orioli IM. Candidate genes for nonsyndromic cleft lip and palate. ASDC J Dent Child. 2001 Jul-Aug;68(4):272-9, 29.

17. Prescott NJ, Winter RM, Malcolm S. Maternal MTHFR genotype contributes to the risk of non-syndromic cleft lip and palate. J Med Genet. 2002 May;39(5):368-9.

18. Maestri NE, Beaty TH, Hetmanski J, et al. Application of transmission disequilibrium tests to nonsyndromic oral clefts: including candidate genes and environmental exposures in the models. Am J Med Genet. 1997 Dec 19;73(3):337-44.

19. Wyszynski DF. Preface. In: Wyszynski DF, editor. Cleft lip and palate: From origin to treatment. Boston: Oxford University Press; 2002.

20. Millard Jr DR. The naming and classifying of Clefts. In: Millard Jr R, editor. Cleft Craft The Evolution of its Surgery. Boston: Little Brown & Company; 1976. p. 41-55.

21. Pinto NF. Retrospectiva Histórica. Fissuras Lábiopalatais: uma revisão histórica e tratamentos. Belo Horizonte: Novo Milenio; 2000.

22. Cohen MM, Jr. Malformations of the craniofacial region: evolutionary, embryonic, genetic, and clinical perspectives. Am J Med Genet. 2002 Dec 30;115(4):245-68.

23. Sperber GH. Formation of the Primary Palate and Palatogenesis closure of the Secondary Palate. In: Wyszynski DF, editor. Cleft lip and palate: From origin to treatment. New York: Oxford University Press; 2002. p. 5-13.

24. O'Rahilly R. Estágios, Idades, Medidas, Crescimento e Forma Externa, Inclusive Face. In: O'Rahilly R, Muller F, editors. *Embriologia e Teratologia Humanas*. Rio de Janeiro: Guanabara; 2005. p. 77-101.
25. Moyers RE. *Ortodontia*. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991.
26. Modolin M, Kamakura L, Cerqueira EM. Classificação, Etiologia, Patogenia e Incidência das Fissuras Labiopalatinas. In: Carreirão S, editor. *Tratamento das Fissuras Labiopalatinas*. Rio de Janeiro: Revinter; 1996. p. 13-8.
27. Kernahan DA, Stark RB. A new classification for cleft lip and cleft palate. *Plast Reconstr Surg Transplant Bull*. 1958 Nov;22(5):435-41.
28. Spina V, Psillakis JM, Lapa FS, et al. [Classification of cleft lip and cleft palate. Suggested changes]. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 1972 Jan-Feb;27(1):5-6.
29. Kernahan DA. The striped Y--a symbolic classification for cleft lip and palate. *Plast Reconstr Surg*. 1971 May;47(5):469-70.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Define implantação da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - CID-10. Portaria nº 1.131, de 12 de Setembro de 1997. *Diário Oficial da União* 1997 Set 16: Seção 1.
31. Furlaneto EC, Pretto SM. Estudo epidemiológico dos pacientes atendidos no serviço de defeitos de face da PUCRS. *Rev Odonto Cienc*. 2000;15(29):39-56.
32. Brasil. Ministério da Saúde. *Manual de procedimentos do sistema de informações sobre nascidos vivos*. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2001. p. 32p.
33. Nunes LMN. Prevalência de fissuras labiopalatais e sua notificação no sistema de informação [Prevalência de fissuras labiopalatais e sua notificação no sistema de informação]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2005.
34. Castilla EE, Orioli IM. ECLAMC: the Latin-American collaborative study of congenital malformations. *Community Genet*. 2004;7(2-3):76-94.

35. Lopez-Camelo JS, Castilla EE, Orioli IM. Folic acid flour fortification: impact on the frequencies of 52 congenital anomaly types in three South American countries. *Am J Med Genet A*. 2010 Oct;152A(10):2444-58.
36. Loffredo LCM, S. FJA, Grigolli AAG. Prevalências de fissuras orais de 1975 a 1994. *Rev Saude Publica*. 2001;35(6):371-5.
37. França CMC, 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*. 2003;8(47):429-36.
38. Cunha EMC, Fontana R, Fontana T, et al. Antropometria e fatores de risco em recém-nascidos com fendas faciais. *Rev Bras Epidemiol*. 2004;7(4):417-22.
39. Rezende KMPC, Zollner MSAdC. Ocorrência de Fissuras labiopalatais no município de Taubaté nos anos de 2002 a 2006. *Pediatria (São Paulo)*. 2008;30(4):203-7.
40. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Primeiros Dados do Censo 2010. IBGE; 2010. Disponível em <http://www.censo2010.ibge.gov.br/>. Acessado em 19 de Jan. de 2011.
41. Vanderas AP. Incidence of cleft lip, cleft palate, and cleft lip and palate among races: a review. *Cleft Palate J*. 1987 Jul;24(3):216-25.
42. Murray JC, Daack-Hirsch S, Buetow KH, et al. Clinical and epidemiologic studies of cleft lip and palate in the Philippines. *Cleft Palate Craniofac J*. 1997 Jan;34(1):7-10.
43. Mitchell LE, Christensen K. Evaluation of family history data for Danish twins with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Am J Med Genet*. 1997 Oct 3;72(1):120-1.
44. Marazita ML, Goldstein AM, Smalley SL, et al. Cleft lip with or without cleft palate: reanalysis of a three-generation family study from England. *Genet Epidemiol*. 1986;3(5):335-42.
45. Brito LA, Cruz LA, Bueno DF, et al. Fatores genéticos têm maior contribuição na etiologia das fissuras lábio-palatinas no interior do Ceará (Região Metropolitana do Cariri), Brasil. *Rev Bras Cir Craniomaxilofac* 2009;12(4):151-4.

46. Ardinger HH, Buetow KH, Bell GI, et al. Association of genetic variation of the transforming growth factor-alpha gene with cleft lip and palate. *Am J Hum Genet.* 1989 Sep;45(3):348-53.
47. Jugessur A, Shi M, Gjessing HK, et al. Genetic determinants of facial clefting: analysis of 357 candidate genes using two national cleft studies from Scandinavia. *PLoS One.* 2009;4(4):e5385.
48. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, et al. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet.* 2011 Mar;12(3):167-78.
49. Stanier P, Moore GE. Genetics of cleft lip and palate: syndromic genes contribute to the incidence of non-syndromic clefts. *Hum Mol Genet.* 2004 Apr 1;13 Spec No 1:R73-81.
50. Wyszynski DF, Beaty TH, Maestri NE. Genetics of nonsyndromic oral clefts revisited. *Cleft Palate Craniofac J.* 1996 Sep;33(5):406-17.
51. Wyszynski DF, Duffy DL, Beaty TH. Maternal cigarette smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Cleft Palate Craniofac J.* 1997 May;34(3):206-10.
52. Little J, Cardy A, Munger RG. Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2004 Mar;82(3):213-8.
53. Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, et al. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *Bmj.* 1998 Sep 26;317(7162):839-43.
54. Munger RG, Romitti PA, Daack-Hirsch S, et al. Maternal alcohol use and risk of orofacial cleft birth defects. *Teratology.* 1996 Jul;54(1):27-33.
55. Genisca AE, Frias JL, Broussard CS, et al. Orofacial clefts in the National Birth Defects Prevention Study, 1997-2004. *Am J Med Genet A.* 2009 Jun;149A(6):1149-58.
56. Chung CS, Mi MP, Beechert AM. Genetic epidemiology of cleft lip with or without cleft palate in the population of Hawaii. *Genet Epidemiol.* 1987;4(6):415-23.
57. Tolarova M. Periconceptional supplementation with vitamins and folic acid to prevent recurrence of cleft lip. *Lancet.* 1982 Jul 24;2(8291):217.

58. Hayes C, Werler MM, Willett WC, et al. Case-control study of periconceptional folic acid supplementation and oral clefts. *Am J Epidemiol.* 1996 Jun 15;143(12):1229-34.
59. Hashmi SS, Waller DK, Langlois P, et al. Prevalence of nonsyndromic oral clefts in Texas: 1995-1999. *Am J Med Genet A.* 2005 May 1;134(4):368-72.
60. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med.* 1999 Nov 11;341(20):1485-90.
61. Czeizel AE, Timar L, Sarkozi A. Dose-dependent effect of folic acid on the prevention of orofacial clefts. *Pediatrics.* 1999 Dec;104(6):e66.
62. Johnson CY, Little J. Folate intake, markers of folate status and oral clefts: is the evidence converging? *Int J Epidemiol.* 2008 Oct;37(5):1041-58.
63. Mills JL, Kirke PN, Molloy AM, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase thermolabile variant and oral clefts. *Am J Med Genet.* 1999 Sep 3;86(1):71-4.
64. Vieira AR, Murray JC, Trembath D, et al. Studies of reduced folate carrier 1 (RFC1) A80G and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphisms with neural tube and orofacial cleft defects. *Am J Med Genet A.* 2005 Jun 1;135(2):220-3.
65. Gaspar DA, Pavanello RC, Zatz M, et al. Role of the C677T polymorphism at the MTHFR gene on risk to nonsyndromic cleft lip with/without cleft palate: results from a case-control study in Brazil. *Am J Med Genet.* 1999 Nov 19;87(2):197-9.
66. van Rooij IA, Vermeij-Keers C, Kluijtmans LA, et al. Does the interaction between maternal folate intake and the methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms affect the risk of cleft lip with or without cleft palate? *Am J Epidemiol.* 2003 Apr 1;157(7):583-91.
67. Lidral AC, Murray JC, Buetow KH, et al. Studies of the candidate genes TGFB2, MSX1, TGFA, and TGFB3 in the etiology of cleft lip and palate in the Philippines. *Cleft Palate Craniofac J.* 1997 Jan;34(1):1-6.
68. Lammer EJ, Shaw GM, Iovannisci DM, et al. Maternal smoking, genetic variation of glutathione s-transferases, and risk for orofacial clefts. *Epidemiology.* 2005 Sep;16(5):698-701.

69. Rasmussen SA, Olney RS, Holmes LB, et al. Guidelines for case classification for the National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2003 Mar;67(3):193-201.
70. Spranger J, Benirschke K, Hall JG, et al. Errors of morphogenesis: concepts and terms. Recommendations of an international working group. *J Pediatr*. 1982 Jan;100(1):160-5.
71. Leppig KA, Werler MM, Cann CI, et al. Predictive value of minor anomalies. I. Association with major malformations. *J Pediatr*. 1987 Apr;110(4):531-7.
72. Global strategies to reduce the health care burden of craniofacial anomalies: report of WHO meetings on international collaborative research on craniofacial anomalies. *Cleft Palate Craniofac J*. 2004 May;41(3):238-43.
73. Stankiewicz P, Beaudet AL. Use of array CGH in the evaluation of dysmorphology, malformations, developmental delay, and idiopathic mental retardation. *Curr Opin Genet Dev*. 2007 Jun;17(3):182-92.
74. Osoegawa K, Vessere GM, Utami KH, et al. Identification of novel candidate genes associated with cleft lip and palate using array comparative genomic hybridisation. *J Med Genet*. 2008 Feb;45(2):81-6.
75. Online Mendelian Inheritance in Man. NCBI. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine; 2010. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>. Acessado em Jan 2011.
76. Magdalenic-Mestrovic M, Bagatin M. An epidemiological study of orofacial clefts in Croatia 1988-1998. *J Craniomaxillofac Surg*. 2005 Apr;33(2):85-90.
77. Gorlin RJ, Cohen MM, Jr., Hennekam RCM. *Syndromes of the Head and Neck*. Fourth Edition ed. New York: Oxford; 2001.
78. Dicke JM. Teratology: principles and practice. *Med Clin North Am*. 1989 May;73(3):567-82.
79. Alcohol use among pregnant and nonpregnant women of childbearing age - United States, 1991-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009 May 22;58(19):529-32.

80. Mesquita MA, Segre CAM. Frequência dos efeitos do álcool no feto e padrão de consumo de bebidas alcoólicas pelas gestantes de maternidade pública da cidade de São Paulo. *Rev Bras Crescimento Desenvolvimento Hum.* 2009;19(1):63-77.
81. Pensiero S, Manna F, Michieletto P, et al. Cleft palate and keratoconus in a child affected by fetal alcohol syndrome: an accidental association? *Cleft Palate Craniofac J.* 2007 Jan;44(1):95-7.
82. Gardner RJM, Sutherland GR. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling.* New York: Oxford University Press; 1996.
83. Bonaiti-Pellie C, Smith C. Risk tables for genetic counselling in some common congenital malformations. *J Med Genet.* 1974 Dec;11(4):374-7.
84. Grosen D, Chevrier C, Skytthe A, et al. A cohort study of recurrence patterns among more than 54,000 relatives of oral cleft cases in Denmark: support for the multifactorial threshold model of inheritance. *J Med Genet.* 2010 Mar;47(3):162-8.
85. Zuccherro TM, Cooper ME, Maher BS, et al. Interferon regulatory factor 6 (IRF6) gene variants and the risk of isolated cleft lip or palate. *N Engl J Med.* 2004 Aug 19;351(8):769-80.
86. Luckasson R, Reeve A. Naming, defining, and classifying in mental retardation. *Ment Retard.* 2001 Feb;39(1):47-52.
87. Freitas JA, Dalben Gda S, Santamaria M, Jr., et al. Current data on the characterization of oral clefts in Brazil. *Braz Oral Res.* 2004 Apr-Jun;18(2):128-33.
88. Oliverio M, Digilio MC, Versacci P, et al. Shells and heart: are human laterality and chirality of snails controlled by the same maternal genes? *Am J Med Genet A.* 2010 Oct;152A(10):2419-25.
89. Boorman CJ, Shimeld SM. The evolution of left-right asymmetry in chordates. *Bioessays.* 2002 Nov;24(11):1004-11.
90. Paulozzi LJ, Lary JM. Laterality patterns in infants with external birth defects. *Teratology.* 1999 Nov;60(5):265-71.
91. Hagberg C, Larson O, Milerad J. Incidence of cleft lip and palate and risks of additional malformations. *Cleft Palate Craniofac J.* 1998 Jan;35(1):40-5.

92. Martelli-Junior H, Porto LV, Martelli DR, et al. Prevalence of nonsyndromic oral clefts in a reference hospital in the state of Minas Gerais, Brazil, between 2000-2005. *Braz Oral Res.* 2007 Oct-Dec;21(4):314-7.
93. Blanco R, Chakraborty R, Barton SA, et al. Evidence of a sex-dependent association between the MSX1 locus and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in the Chilean population. *Hum Biol.* 2001 Feb;73(1):81-9.
94. Kimani JW, Shi M, Daack-Hirsch S, et al. X-chromosome inactivation patterns in monozygotic twins and sib pairs discordant for nonsyndromic cleft lip and/or palate. *Am J Med Genet A.* 2007 Dec 15;143A(24):3267-72.
95. Mitchell LE. Mode of inheritance of oral clefts. In: Wyszynski DF, editor. *Cleft lip and palate: From origin to treatment.* Boston: Oxford University Press; 2002.
96. Freitas e Silva DS, Maruo LDL, Oliveira LB, et al. Estudo descritivo de fissuras lábio-palatinas relacionadas a fatores individuais, sistêmicos e sociais. *Revista Gaúcha de Odontologia.* 2008 Out/Dez;56(4):387-91.
97. Castilla EE, Gomez MA, López-Camelo JS, et al. Riesgo de Recurrencia Familiar para Defectos Congenitos. *Revista Brasileira de Genética.* 1992;15:163-6.
98. Kaku M, Freire-Maia N. Inbreeding effect on morbidity: IV. Further data in Brazilian populations. *Am J Med Genet.* 1992 Feb 15;42(4):420-3.
99. Liascovich R, Rittler M, Castilla EE. Consanguinity in South America: demographic aspects. *Hum Hered.* 2001;51(1-2):27-34.
100. Leite IC, Koifman S. Oral clefts, consanguinity, parental tobacco and alcohol use: a case-control study in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz Oral Res.* 2009 Jan-Mar;23(1):31-7.
101. Sandrini FAL. Estudo familiar de pacientes com anomalias associadas às Fissuras Labiopalatais no serviço de Defeitos da Face da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre: Faculdade de Odontologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2005.

102. Jensen BL, Kreiborg S, Dahl E, et al. Cleft lip and palate in Denmark, 1976-1981: epidemiology, variability, and early somatic development. *Cleft Palate J.* 1988 Jul;25(3):258-69.
103. Shprintzen RJ, Siegel-Sadewitz VL, Amato J, et al. Anomalies associated with cleft lip, cleft palate, or both. *Am J Med Genet.* 1985 Apr;20(4):585-95.
104. Furlaneto EC. Anomalias Associadas às Fissuras Labiopalatais em amostra de pacientes em tratamento no Serviço de Defeitos da Face da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2001.
105. Nopoulos P, Langbehn DR, Canady J, et al. Abnormal brain structure in children with isolated clefts of the lip or palate. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007 Aug;161(8):753-8.
106. Bergmann C, Zerres K, Peschgens T, et al. Overlap between VACTERL and hemifacial microsomia illustrating a spectrum of malformations seen in axial mesodermal dysplasia complex (AMDC). *Am J Med Genet A.* 2003 Aug 30;121A(2):151-5.
107. Strauss RP, Broder H. Children with cleft lip/palate and mental retardation: a subpopulation of cleft-craniofacial team patients. *Cleft Palate Craniofac J.* 1993 Nov;30(6):548-56.
108. Lalani SR, Safiullah AM, Fernbach SD, et al. Spectrum of CHD7 mutations in 110 individuals with CHARGE syndrome and genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet.* 2006 Feb;78(2):303-14.
109. Chudley AE, Conry J, Cook JL, et al. Fetal alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for diagnosis. *Cmaj.* 2005 Mar 1;172(5 Suppl):S1-S21.
110. 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 Odontol São Paulo.* 1968 1968;6(2) 111-28.
111. Kubon C, Sivertsen A, Vindenes HA, et al. Completeness of registration of oral clefts in a medical birth registry: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(12):1453-7.
112. Lin AE, Rasmussen SA, Scheuerle A, et al. Clinical geneticists in birth defects surveillance and epidemiology research programs: past, present and future roles. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009 Jan;85(1):69-75.