

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 14/02/2021.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de São José do Rio Preto

Marina Cristine Cano Francisquetti

**Caracterização e Necessidades de Saúde de Indivíduos com
Anomalias Orofaciais**

São José do Rio Preto
2019

Marina Cristine Cano Francisquetti

**Caracterização e Necessidades de Saúde de Indivíduos com
Anomalias Orofaciais**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Biociências, junto ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de São José do Rio Preto.

Financiadora: CNPq – Proc. 131906/2017-8

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Agnes Cristina Fett Conte

Coorientadora: Prof^a. Dr^a Vera Lúcia Gil da Silva Lopes

São José do Rio Preto
2019

Francisquetti, Marina Cristine Cano.

Caracterização e necessidades de saúde de indivíduos com anomalias orofaciais / Marina Cristine Cano Francisquetti. -- São José do Rio Preto, 2019

93 f. : il., tabs.

Orientador: Agnes Cristina Fett Conte

Coorientador: Vera Lúcia Gil da Silva Lopes

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto

1. Genética humana. 2. Boca - Anomalias - Aspectos genéticos.
3. Fenda labial. 4. Fissura palatina. 5. Anormalidades craniofaciais.
6. Acesso aos serviços de saúde. I. Título.

CDU – 575.1

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca do IBILCE

UNESP - Câmpus de São José do Rio Preto

Marina Cristine Cano Francisquetti

**Caracterização e Necessidades de Saúde de Indivíduos com
Anomalias Orofaciais**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Biociências, junto ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de São José do Rio Preto.

Financiadora: CNPq – Proc. 131906/2017-8

Comissão Examinadora

Prof^a. Dr^a. Agnes Cristina Fett Conte
FAMERP/FUNFARME – São José do Rio Preto
Orientadora

Prof^a. Dr^a. Paula Rahal
UNESP – Câmpus de São José do Rio Preto

Prof^a. Dr^a. Lilian Beani
FAMERP – São José do Rio Preto

São José do Rio Preto
14 de fevereiro de 2019

Aos meus pais Beatriz e Mauricio Francisquetti, pela dedicação,
amor, compreensão e exemplos de determinação e à minha irmã
Marielle Francisquetti (*in memoriam*), eterno amor da minha vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me guiado por meio da minha fé e não ter me deixado desistir diante das dificuldades.

Aos meus pais, Beatriz Francisquetti e Mauricio Francisquetti, meus grandes exemplos e amores, pelo apoio, pela constante presença em todos os momentos da minha vida e da minha caminhada acadêmica, pelos incentivos, oportunidades que me concederam para realizar mais essa conquista e por terem acreditado em mim. Grata pelo amor incondicional!

À minha irmã, Marielle Francisquetti (*in memoriam*), pelo lindo e eterno legado de aprendizagem, amor, alegria, força e superação. Minha querida irmã, meu eterno amor, minha eterna amiga e confidente, obrigada por toda a cumplicidade que sempre tivemos, por toda ajuda, por todo amor e sorrisos compartilhados.

Ao Lucas Oliveira, pelo carinho, atenção, palavras de incentivo, companheirismo, pela confiança, por me ouvir sempre e por toda a disposição em me ajudar. Obrigada por tanto amor, sempre recíproco!

À minha orientadora, Dra. Agnes Cristina Fett-Conte, pela paciência, confiança, dedicação e oportunidade de desenvolver esta pesquisa. Obrigada pelas oportunidades vivenciadas, por todos os ensinamentos, por todo apoio, amizade e compreensão diante das dificuldades. Foi uma honra tê-la como orientadora, meu grande exemplo de profissional.

À minha co-orientadora, Dra. Vera Lúcia Gil da Silva Lopes, exemplo de competência, sempre presente e disposta a ajudar e contribuir com o desenvolvimento do trabalho, pela compreensão, oportunidades de aprendizagem no laboratório e na prática clínica.

A toda equipe do Projeto Crânio-Face Brasil pela acolhida, aprendizado e compartilhamento de experiências. Fazer parte deste grupo, que prima pelo profissionalismo e respeito mútuo entre os profissionais de diversas áreas, foi uma enorme honra, satisfação e alegria.

A todas as profissionais e amigas do Laboratório de Genética do HB/Funfarme: Andréa Salles, Brasilina Maffei, Cristina Benitez, Paula Abdalla, Valéria Ferrarese, Carla Thaís Ciência e Adriana Gonçalves, muito obrigada por todo o carinho, incentivo, compreensão e ensinamentos, fundamentais para o meu desenvolvimento profissional e pessoal.

Aos meus amigos do Laboratório de Genética, Fernanda Monteiro e Dante Rosan, pela paciência, ensinamentos e companheirismo.

A todos meus amigos queridos, pelos momentos inesquecíveis, pelas vivências compartilhadas e pelo incentivo.

Ao Programa de Pós-Graduação em Biociências do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas – IBILCE/UNESP, sua coordenadora Profa. Dra. Claudia Regina Bonini Domingos e a todos os professores que colaboraram com a minha formação acadêmica.

A Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, seus representantes e docentes, pelas condições oferecidas para a realização deste trabalho.

A Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto e ao Hospital de Base, pela disponibilidade da infraestrutura laboratorial.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, pelo apoio financeiro.

Aos membros da banca examinadora, pela disponibilidade e contribuições científicas.

A todos os pacientes que aceitaram participar deste projeto, o meu enorme respeito, minha eterna gratidão pela resignação, paciência e confiança.

*“O mundo está nas mãos daqueles que têm a coragem
de sonhar e de correr o risco de viver seus sonhos”.*

Paulo Coelho

RESUMO

As fendas ou fissuras orofaciais típicas (FOT) são consideradas defeitos congênitos comuns na população. Apresentam etiologia complexa e podem ocorrer isoladamente ou como componentes de síndromes, como a síndrome de Deleção 22q11.2, a mais frequentemente associada com FOT. A investigação dos fatores genéticos, epidemiológicos e das necessidades de saúde dos afetados é fundamental para o esclarecimento do diagnóstico etiológico, prognóstico, fatores de risco, planejamento terapêutico, Aconselhamento Genético, estabelecimento de estratégias de acesso à saúde e de prevenção. Entretanto, pouco se conhece dos afetados por FOT na realidade brasileira. Este estudo de coorte retrospectivo e descritivo teve como objetivo estudar aspectos clínicos e epidemiológicos, fatores de risco e acesso a tratamentos de pacientes com FOT. Foi realizada coleta de dados e avaliação de 70 indivíduos, síndrômicos e não-síndrômicos, com a utilização de um protocolo uniformizado da Base Brasileira de Anomalias Craniofaciais (BBAC/CranFlow[®]), do Projeto Crânio-Face Brasil (BBAC/CranFlow[®]/SJRP). Os dados em investigação foram extraídos diretamente desta Base. Foram avaliados dados de pacientes de São José do Rio Preto inseridos de 2014 a 2016 e casos novos, inseridos de 2017 a 2018, que foram registrados por meio de entrevistas, exames e avaliações multidisciplinares. Exames genéticos laboratoriais foram realizados a critério clínico, específico para cada caso. A maioria dos indivíduos eram síndrômicos (68,57%), de ascendência nativa, classe social baixa e sem recorrência familiar. Todos os tipos de fendas foram mais comuns nos homens. Houve diferença significativa entre os sexos quanto ao tipo de FOT. Foram identificados fatores etiológicos em 54,16% dos casos síndrômicos e não houve diferença significativa com relação aos fatores de risco entre síndrômicos e não-síndrômicos. Houve atraso no diagnóstico das fendas e no acesso aos tratamentos na maioria dos casos. A maioria dos resultados corroborou dados previamente descritos. Uma base de dados parece ser uma estratégia útil para identificar características importantes relacionadas às FOT. Os resultados podem contribuir para planejamento de políticas públicas objetivando a superação de iniquidades e melhoria da qualidade de vida dos afetados e de seus familiares.

Palavras-chave: acesso à saúde, fenda labial, fenda palatina, microdeleção, defeito congênito.

ABSTRACT

Typical orofacial clefts (TOC) are considered common congenital defects in the population. They present complex etiology and may occur in isolation or as components of syndromes, such as 22q11.2 deletion syndrome, most frequently associated with TOC. The investigation of the genetic, epidemiological factors and health needs of the affected is fundamental for the clarifying of the aetiological diagnosis, prognosis, risk factors, therapeutic planning, Genetic Counseling, establishment of strategies of access to health and prevention. However, little is known of those affected by TOC in the Brazilian reality. This retrospective and descriptive cohort study aimed to study the epidemiological and clinical aspects, the risk factors and access to treatment from Brazilian patients with TOC. Was realized a data collection and evaluation of 70 individuals, syndromic and non-syndromic, using a standardized protocol, of the Brazilian Database of Anomalies Craniofacial (BDAC/CranFlow[®]), of the Brazil's Craniofacial Project (BDAC/CranFlow[®]/SJRP). The data under investigation were extracted directly from this Database. We evaluated data from patients from São José do Rio Preto inserted from 2014 to 2016 and new cases, from 2017 to 2018, which were recorded through interviews, examinations and multidisciplinary evaluations. Genetic laboratory tests were performed according to clinical criteria, specific to each case. Most individuals were syndromic (68.57%), of native ancestry, from lower middle class, who presented no familial recurrence. All the types of TOC contributed to a higher affection rate among males. There was a significant difference in the types of TOC concerning sex. We identified etiological factors in 54.16% of syndromic cases and there was no significant difference regarding the risk factors of syndromic and nonsyndromic individuals. There was a delay in diagnosis time and in the access to treatments in most of cases. Most of our results corroborated to others previously described in the literature. A database seems to be a useful strategy to identify important characteristics related to TOC. The results can contribute to the planning of public policies aimed at overcoming inequities and improving the quality of life of those affected and their families.

Key words: health access, cleft lip, cleft palate, microdeletion, birth defects.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Desenho esquemático do desenvolvimento do lábio e do palato em humanos. 16
- Figura 2.** Desenho ilustrativo dos tipos de fendas. 16

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Centros de referência habilitados e credenciados para atendimento de indivíduos com fendas labiopalatais e data do credenciamento.....	19
Tabela 2. Tipos de tratamentos para fendas orais, com base nas recomendações do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC/Centrinho/USP).....	21
Tabela 3. Critérios para indicação de triagem para a SD22q11.2.....	27

LISTA DE ABREVIATURAS

a-CGH	<i>Array-Comparative Genomic Hybridization</i>
BBAC	Base Brasileira de Anomalias Craniofaciais
BDCA	<i>Brazilian Database of Craniofacial Anomalies</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CID 10	Classificação Internacional de Doenças
CLAP	Centro de Reabilitação de Fissuras Labiopalatais
CNVs	<i>Copy Number Variations</i>
CranFlow	<i>Craniofacial Anomalies: Registration, Flow, and Management</i>
DCs	Defeitos Congênitos
Del	Deleção
DMs	Defeitos Múltiplos
Dup	Duplicação
FL	Fissura/fenda Labial
FLP	Fissura/fenda Labiopalatal
FL/P	Fissura/fenda Labial com ou sem Fissura/fenda Palatal
FOT	Fissuras/fendas Orais Típicas
FP	Fissura/fenda Palatal
FUNCRAF	Fundação para o Estudo e Tratamento das Deformidades Crânio-Faciais
HB	Hospital de Base
HPO	<i>Human Phenotype Ontology</i>
MLPA	<i>Multiplex Ligation Probe-dependent Amplification</i>
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
PCFB	Projeto Crânio-Face Brasil
SD22q11.2	Síndrome da Deleção 22q11.2
SINASC	Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos
SM	Salário Mínimo
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
1.1. Fendas orofaciais: aspectos gerais	15
1.2. Atendimento de pacientes com FOT no Brasil.....	18
1.3. Projeto Crânio-Face Brasil e Base Brasileira de Anomalias Craniofaciais	20
2. OBJETIVOS	24
3. MATERIAL E MÉTODOS	26
3.1. Casuística	26
3.2. Base Brasileira de Anomalias Craniofaciais	28
3.3. Investigação das características epidemiológicas e histórico gestacional	28
3.4. Investigação de fatores etiológicos	28
3.5. Aspectos vinculados ao acesso e necessidade de tratamentos	29
3.6. Análise laboratorial.....	29
3.7. Análise estatística	31
3.8. Considerações éticas	31
4. RESULTADOS	34
Capítulo I.....	35
Capítulo II	61
Capítulo III	73
5. CONCLUSÕES	89
6. REFERÊNCIAS	91

1. INTRODUÇÃO

1.1 Fendas orofaciais: aspectos gerais

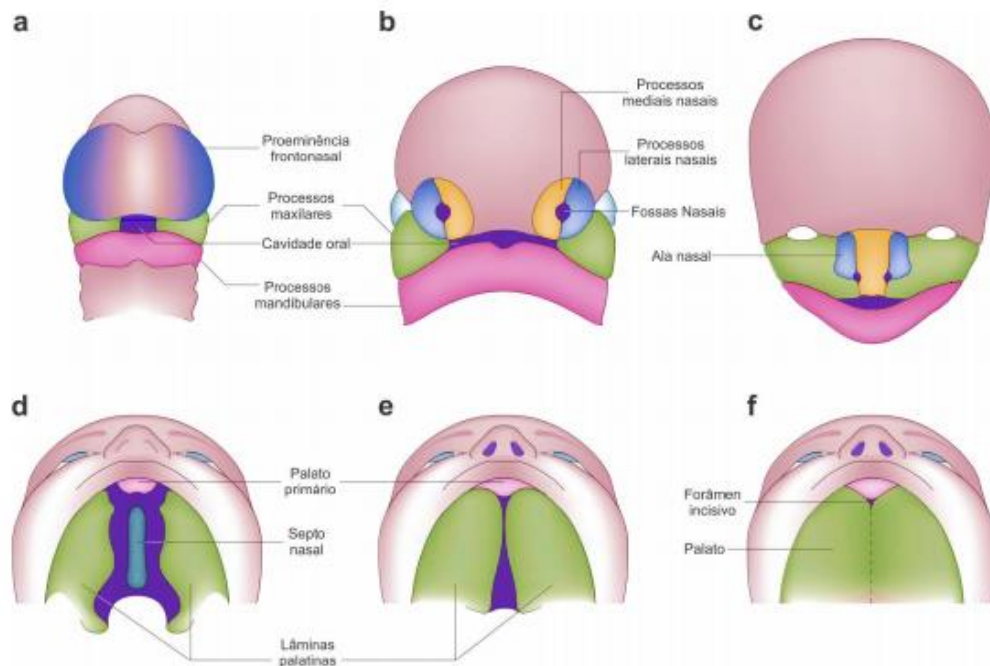
As fendas (fissuras) orais típicas (FOT) são defeitos congênitos (DCs) da face e região oral comuns na população. Afetam um recém-nascido a cada 2,5 minutos no mundo, com uma incidência estimada em 1:700 (ABULEZZ, 2017). No Brasil, a prevalência varia de 0,36 e 1,54:1000 nascidos vivos dependendo da região geográfica. Populações asiáticas e indígenas americanos apresentam a maior prevalência, de 2,1:1000 e 3,6:1.000, respectivamente. Nos europeus observa-se 1,3:1.000 e em populações africanas e suas derivadas a prevalência é de 0,3:1.000 (MARTELLI et al., 2015). Na América Latina, a prevalência é de 0,87 por 1.000 nascimentos e as FOT respondem por 10-25% das admissões hospitalares pediátricas, ocupando entre o 3º e o 4º lugares entre as causas de óbito no primeiro ano de vida (CUNHA et al., 2004; BRASIL, 2018 – Ministério da Saúde). Essas observações sugerem que há uma contribuição relativa dos genes de susceptibilidade individual e que podem variar em populações diferentes. A incidência varia amplamente dependendo da origem geográfica, grupo racial e étnico, exposições ambientais e status socioeconômico (GATTI et al., 2017). Além disso, em alguns casos, a prevalência pode estar subestimada por ausência de notificação dos serviços de saúde, falta de diagnóstico e, até mesmo, classificações errôneas (SOUZA, RASKIN, 2013).

As FOT ocorrem como consequência de uma falha na fusão do processo frontonasal com o maxilar durante o desenvolvimento gestacional (Figura 1). A fenda labial ocorre por falha na fusão dos processos medial nasal e maxilar durante a 6ª-7ª semana de gestação, e a fenda palatal por falha ou interrupção na fusão dos palatos na 12ª semana (GALLAGHER et al., 2018).

São observadas como um defeito isolado ou como componente de quadros sindrômicos (LESLIE & MARAZITA, 2013; BILIŃSKA, OSMOLA, 2015). De modo geral, os casos de fenda palatal (FP) são mais associados a outros DCs do que os casos de fenda labial (FL) e labiopalatal (FLP) (Figura 2). Aproximadamente 70% de todos os casos (FL/P) e 50% dos casos de FP são considerados não-sindrômicos; enquanto o restante corresponde a casos sindrômicos, de etiologia cromossômica, gênica ou teratogênica (DIXON et al., 2011; MARAZITA, 2012).

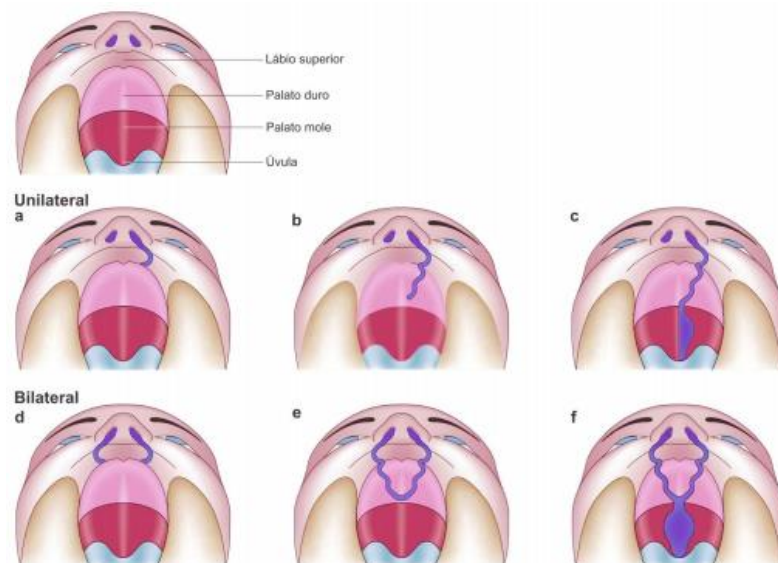
A etiologia é desconhecida na maior parte dos casos, mas considera-se herança multifatorial, com possível influência de agentes teratogênicos ambientais em efeito aditivo a fatores genéticos e epigenéticos (GALLAGHER et al., 2018).

Figura 1. Desenho esquemático do desenvolvimento do lábio e do palato em humanos.



Legenda: a) Ao redor da 4ª semana do desenvolvimento embrionário ocorre o desenvolvimento da proeminência frontonasal (observada em azul), dos processos maxilares (verde), processos mandibulares pareados (rosa), e a cavidade oral primitiva ao centro (roxo); b) Ao redor da 5ª semana, as fossas nasais são formadas (roxo), o que leva à formação dos processos nasais pareados mediais (amarelo) e laterais (azul); c) Ao fim da 6ª semana os processos mediais nasais se fundem com os processos maxilares para a formação do lábio superior e o palato primário. Os processos laterais nasais formam a ala nasal (amarelo). De forma similar, os processos mandibulares se fundem para formar a maxila inferior (rosa); d) Durante a 6ª semana de embriogênese, o palato secundário se desenvolve com o crescimento bilateral dos processos maxilares, que crescem verticalmente ao lado da língua (verde); e) Em sequência as lâminas palatinas se elevam a uma posição horizontal sobre a língua, entrando em contato uma com a outra e começando a fusão; f) Por fim, temos a fusão das lâminas palatinas, dividindo o espaço oronasal em cavidades oral e nasal separadas. **Fonte:** Adaptada de DIXON et al., 2011.

Figura 2. Desenho ilustrativo dos tipos de fendas.



Legenda: Fenda unilateral (a) e bilateral (e) do palato mole; fendas labiopalatais unilaterais (b e c); fendas labiais (d) e palatais bilaterais (f). As fendas estão indicadas em roxo. **Fonte:** Adaptada de Dixon et al., 2011.

Inúmeros fatores ambientais já foram sugeridos como contribuintes para a gênese da FL e/ou FP, como a exposição intrauterina a anticonvulsivantes, ácido retinóico, álcool, tabaco, deficiências de vitaminas e diabetes materno. Por outro lado, a suplementação por ácido fólico, sozinho ou em associação com vitaminas, durante o início da gravidez é relatada como um fator de proteção para o desenvolvimento de defeitos de tubo neural (GATTI et al., 2017; SILVA et al., 2018). Histórico familiar também é um importante fator associado a FOT; recorrência familiar é muito comum entre os pacientes com FOT e seus parentes apresentam um maior risco se comparado ao da população em geral (SILVA et al., 2018). Os fatores ambientais são responsáveis por 70 a 80% dos casos, enquanto o componente genético é considerado o fator causal principal em 25 a 30% (RODRIGUES et al., 2009).

As FOT não são apenas uma distorção estética da aparência facial, mas também podem interferir e influenciar negativamente as atividades normais da criança, especialmente alimentação, audição e fala, e predispor a infecções, além de crescimento anormal facial e possíveis desordens psicológicas (ABULEZZ, 2017; SILVA et al., 2018). A variedade das condições clínicas em FOT, somada aos diferentes graus de gravidade e possível associação com quadros sindrômicos ou outros DCs, resulta em protocolos terapêuticos específicos e requer atuação de equipe multidisciplinar de profissionais da saúde (SOUSA; RONCALLI, 2017).

Inúmeras síndromes estão associadas à ocorrência de FOT. Entretanto, a Síndrome de deleção 22q11.2 (SD22q11.2) é a mais frequentemente associada com FP. Também é conhecida como Síndrome Velocardiofacial (SVCF) (OMIM192430) ou de DiGeorge (OMIM 188400), e é a síndrome de microdeleção mais comum na população, com incidência de aproximadamente 1:4.000 (RUITER et al., 2003; REPETTO et al., 2014). Os principais acometimentos clínicos, além da FOT e outras anomalias palatais, como incompetência/insuficiência velofaríngea, incluem cardiopatias congênitas, deficiência cognitiva, imunodeficiências, hipocalcemia, doenças psiquiátricas, entre outros. Entretanto, há uma grande variação clínica entre os acometidos. Tem muita importância nas políticas de saúde por constar como diagnóstico diferencial no pré-transplante cardíaco e nas condições de imunodeficiência (BACAL et al., 2009; BRASIL, 2009 – Portaria MS/MG nº2600). Também, é considerada de grande importância médica pela relação da região deletada com alterações cognitivas e de comportamento (VANGKILDE et al., 2016).

1.2 Atendimento de pacientes com FOT no Brasil

A Portaria SAS/MS nº62, de 19 de abril de 1994, habilita hospitais (centros habilitados de referência) com condições físicas, estruturais, de equipamentos e de recursos humanos para prestar o atendimento aos pacientes com FOT, com oferta de atendimentos clínico, cirúrgico e de reabilitação adequados e de qualidade. Porém, o número de hospitais (28) credenciados no Sistema Único de Saúde (SUS) para atendimento de indivíduos com tais afecções é ainda baixo considerando-se, as necessidades e demanda da população. Tais hospitais devem realizar procedimentos integrados para reabilitação estético-funcional dos portadores de FOT (CNES, 2018).

A distribuição dos centros de referência habilitados pelo SUS é heterogênea e dispersa: um centro na região Norte, quatro no Centro Oeste, quatro no Nordeste, sete no Sul e 12 na região Sudeste do país, estando nove centros de atendimento concentrados no estado de São Paulo, o estado com a maior concentração (Tabela1). Dos 28 centros habilitados, três deles (um em São Bernardo do Campo/SP, um em Campo Grande/MS e um em Itapetininga/SP) só fazem atendimento ambulatorial – estes estão vinculados à Fundação para o Estudo e Tratamento das Deformidades Crânio-Faciais (FUNCRAF) e a parte cirúrgica é realizada no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais de Bauru (HRAC/Centrinho).

Os pacientes brasileiros acometidos por fendas orais devem ser registrados no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC). De 2010 a 2016 foram registrados 10.816 novos casos com fenda labial e fenda palatina (<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205>). Porém, se for considerada a incidência assumida pelo SINASC para a população brasileira, de 1:650 nascidos vivos, seriam esperados entre 2010 e 2015 cerca de 27.049 casos. Assim, há uma subnotificação de casos pelos serviços de saúde, além do fato de que as fendas submucosas muitas vezes não são investigadas ou detectadas ao nascimento.

A atenção básica e de média complexidade para pessoas afetadas não estão estruturadas ou totalmente consolidadas, mesmo o SUS garantindo assistência integral a essas pessoas por meio da Portaria SAS/MS nº62. Por tais motivos, muitos pacientes acessam apenas tratamento em hospitais de alta complexidade e universitários que, embora tragam benefícios individuais, não configuram uma política de saúde capaz de modificar o cenário de iniquidade e fragmentação nesta área.

A avaliação genética de indivíduos com afecções orofaciais é fundamental não só para melhorar a acurácia dos diagnósticos, em vista do planejamento terapêutico e Aconselhamento

Genético, mas também para o esclarecimento da etiologia e de fatores de risco, tendo em vista a prevenção no nível individual e populacional (GIL-DA-SILVA-LOPES; MONLLEÓ, 2014). Entretanto, dados epidemiológicos requeridos para programas de saúde pública são escassos no Brasil, mesmo no estado de São Paulo onde há vários centros de referência para atendimento e pesquisa.

Tabela 1. Centros de referência habilitados e credenciados para atendimento de indivíduos com fendas labiopalatais e data do credenciamento.

UF	ESTABELECIMENTO	DATA
BA	HOSPITAL SANTO ANTÔNIO	11/2003
CE	HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN	11/2008
DF	SARAH BRASILIA	02/2002
MG	HOSPITAL DA BALEIA	03/2006
MG	HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALZIRA VELANO	08/2003
MS	FUNCRAF	03/2001
MT	HOSPITAL GERAL UNIVERSITÁRIO/CUIABÁ	10/2008
MT	HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MULLER	04/2014
PE	IMIP – INSTITUTO MATERNO INFANTIL	10/2002
PI	HOSPITAL SÃO MARCOS	07/1994
PR	HOSPITAL DO TRABALHADOR/CURITIBA	09/2003
PR	HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO OESTE DO PARANÁ	01/2018
RJ	SMS HOSPITAL MUNICIPAL NOSSA SENHORA DO LORETO	12/2000
RS	HOSPITAL BRUNO BORN	08/1999
RS	HOSPITAL DO CÍRCULO	08/2011
RS	HOSPITAL NOSSA SENHORA DA CONCEIÇÃO SA	08/2003
RS	HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ULBRA	03/2010
SC	HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMÃO	12/1999
SC	HOSPITAL REGIONAL HANS DIETER SCHMIDT	06/2001
SP	FUNCRAF ITAPETININGA	06/2001
SP	FUNCRAF SÃO BERNARDO DO CAMPO	06/2001
SP	HC DA FMUSP HOSPITAL DAS CLÍNICAS/SÃO PAULO	09/2003
SP	HOSPITAL DE BASE DE SÃO JOSE DO RIO PRETO	12/2013
SP	HRAC/BAURU	09/1993
SP	HOSPITAL DE ENSINO DA UNIFESP/SÃO PAULO	01/1997
SP	SANTA CASA DE ARARAQUARA	11/2007
SP	SANTA CASA DE PIRACICABA	12/2001
SP	SOBRAPAR CAMPINAS	09/1993
TO	HOSPITAL REGIONAL DE ARAGUAÍNA	07/2003

Fonte: Adaptada de Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde – CNES. Disponível em http://cnes2.datasus.gov.br/Mod_Ind_Habilitacoes_Listar.asp?VTipo=0401&VListar=1&VEstado=00&VMun=&VComp=&VContador=28&VTitulo=H.

Os pacientes com anomalias craniofaciais requerem um plano de gerenciamento a longo prazo (Tabela 2) e acompanhamento de profissionais de várias especialidades médicas e cirúrgicas altamente especializados – pediatras, otorrinolaringologistas, cirurgiões plásticos, ortodontistas, fonoaudiólogos, geneticistas, psicólogos, radiologistas, protéticos – visando uma reabilitação morfológica, funcional e psicossocial. Tais indivíduos frequentemente precisam ser submetidos a múltiplas intervenções cirúrgicas e muitas vezes são necessárias terapias de apoio, como fonoaudiologia, terapia ocupacional, psicoterapia, entre outros, desde a infância até o início da idade adulta (BURG et al., 2016).

1.3 Projeto Crânio-Face Brasil e Base Brasileira de Anomalias Craniofaciais

Com base nas necessidades identificadas na população com FOT, em 2003 foi criado no Brasil um projeto denominado Projeto Crânio-Face Brasil (UNICAMP - PCFB - <https://www.fcm.unicamp.br/fcm/cranio-face-brasil/projeto-cranio-face-brasil>), construído a partir de diversos projetos colaborativos, coordenado pelas Profas. Dras. Vera Lúcia Gil-da-Silva-Lopes (UNICAMP) e Isabella Monlleó (UFAL).

Desde o início do PCFB, os pesquisadores que o compõem, responsáveis pelos centros participantes, de diversas regiões do país, entre eles a orientadora deste mestrado, tem realizado a investigação diagnóstica de anomalias craniofaciais, com apoio financeiro de diversas agências de fomento (FONTES et al., 2013; FONTES, 2016; MOLCK et al., 2013; MONTEIRO et al., 2013; VIEIRA et al., 2013; SGARDIOLI et al., 2015). Além da investigação diagnóstica, este Projeto, em colaboração com a OMS, desenvolveu e validou a Base Brasileira de Dados Clínicos e Familiares de Fendas Orofaciais.

Com apoio do PPSUS/Fapesp (2012/51799-6), a base de dados foi remodelada e ampliada, dando origem a Base Brasileira de Anomalias Craniofaciais (BBAC) que conta com doze centros participantes do PCFB, sendo o Hospital de Base de São José do Rio Preto um deles, sob responsabilidade da Dra. Agnes Cristina Fett Conte (MONLLEÓ et al., 2013). A BBAC usa um protocolo uniformizado amplo, baseado nas recomendações da OMS, para coleta de dados e avaliação de pacientes com anomalias craniofaciais em todos os locais de atendimento (centros).

Tabela 2. Tipos de tratamentos para fendas orais, com base nas recomendações do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC/Centrinho/USP).

Idade	Médico Clínico	Odontologia	Cirurgia	Fono	Atendimentos complementares
Gestante	E+O (cirurgia plástica)	E+O		E+O	E+O (psicologia, enf, nutrição e SS)
0-4 semanas		A (inicial)			Ac (psicologia, enf, nutrição, SS e genética); exames laboratoriais
1-6 meses	Consulta pediátrica	A	Cirurgia lábio (aos 3 meses de idade)	Orientação	Exame citogenético+As (SS, enf, fisioterapia, terapia ocupacional e nutrição)
12-18 meses		Odontoped; Asc	RT (cirurgia palato)	Triagem e orientação	Ac continuado + As (psicologia, SS, nutrição, fisioterapia, terapia ocupacional e enf)
18-24 meses			RT (cirurgia plástica)	A (fala/ linguagem) Terapia	Ac +As (psicologia, enf, nutrição e SS)
≥ 2 anos	A (médica-rotina e/ou pré-cirúrgica)	Odontoped Asc		A (audiológica) TC	As (enf, psicologia, SS e nutrição); aplicação de testes e promoção do aprendizado
4-6 anos	A (médica-rotina e/ou pré-cirúrgica)	A Ort (se necessário) e documentação (fotos, modelos)	Faringoplastia; Cirurgias secundárias; Alongamento de columela	TC	As (psicologia, enf, nutrição e SS)
7-8 anos	A (médica-rotina e/ou pré-cirúrgica)	Odontoped (moldagem); A Ort (indicação enxerto ósseo alveolar, se necessário), RX	RT	TC	As (psicologia, enf, nutrição e SS)
10-12 anos		Odontoped, Odontologia geral, Ort, Cirurgia bucomaxilofacial (enxerto alveolar secundário), RX	RT (cirurgia plástica)	A (fala e audição)	Reavaliação aprendizado escolar + As (enf e nutrição)
12-16 anos	Consulta médica	Clínica odontológica (especialidades), RX	Rinoplastia e/ou septoplastia	A (fala e audição, se necessária)	As (psicologia, enf, nutrição e SS)
16-18 anos	TC	Cirurgia ortognática Clínica odontológica, RX	Revisão da rinoplastia e/ou septoplastia	A (fala e audição, se necessária)	As (enf, psicologia e nutrição)

Legenda: A: avaliação; Ac= aconselhamento; As: avaliações; Asc: assistência continuada; Enf: enfermagem; E+O: Entrevistas e orientações; RT: Revisão do tratamento; SS:Serviço Social; TC: tratamento contínuo; Odontoped: odontopediatria; Ort: ortodontia.

Para coletar e gerenciar os dados da base, incluindo também informações sobre exames genéticos realizados, foi desenvolvida uma aplicação baseada na Web, chamada CranFlow® - *Craniofacial Anomalies: registry, flow and management* (registro no Instituto Nacional de Propriedade Industrial número BR 51 2015 000550 2). Essa ferramenta criou condições para a participação multiprofissional mais efetiva e conta com doze centros colaboradores envolvendo diferentes profissionais da saúde nas regiões Nordeste, Sudeste e Sul do Brasil. Todos os dados recebem curadoria de profissional treinado. A BBAC e a CranFlow® permitem a abordagem de morbimortalidade em doenças raras de maneira consistente e apropriada em saúde pública, já que coleta dados de fatores de risco, etiológicos, epidemiológicos, registra investigação laboratorial e permite o seguimento longitudinal dos indivíduos, caracterizando a história natural e necessidades relacionadas a estas anomalias (VOLPE-AQUINO et al., 2018).

O centro colaborador HB-FAMERP/FUNFARME, na pessoa da Dra. Agnes Conte, responde também pelo atendimento genético de fissurados atendidos no CLAP (Centro de Reabilitação de Fissuras Labiopalatais) do Hospital de Base de São José do Rio Preto (HOSPITAL DE BASE, 2018), que foi credenciado pelo Ministério da Saúde, em 2013, como centro de referência em fissurados (CNES, 2018). Ainda, a BBAC e a CranFlow® envolvem estratégias modernas e mundialmente reconhecidas como apropriadas para abordar doenças raras.

Entretanto, há muito a ser explorado a partir dos dados inseridos na BBAC, de forma retrospectiva e prospectiva, como as características etiológicas e epidemiológicas das diferentes populações das diferentes regiões dos centros participantes, os dados do espectro fenotípico relacionados aos diferentes grupos de anomalias orofaciais e as condições de comorbidade e de acesso à saúde.

Neste contexto, a hipótese científica que foi testada neste trabalho é que existem variações epidemiológicas e etiológicas importantes na população de afetados com fendas orais que apresentam dificuldades de acesso à saúde e a tratamentos e necessidades especiais que, uma vez identificadas, podem caracterizar melhor esta população e nortear políticas públicas.

5. CONCLUSÕES

1. O estudo das características epidemiológicas e possíveis fatores etiológicos em indivíduos com fendas orais típicas (FOT) síndrômicos e não síndrômicos da BBAC/SJRP/CranFlow[®] mostra que sexo, ascendência nativa e baixa renda familiar são fatores de risco para a casuística investigada.
2. Os fatores etiológicos envolvidos com as FOT são múltiplos e complexos, com destaque para a alta frequência de doenças genéticas, especialmente da Síndrome de Deleção 22q.
3. Há falta de informação dos pacientes e suas famílias sobre fendas orofaciais, o que leva ao atraso no diagnóstico e no tratamento.
4. Embora a maioria dos resultados corrobore os previamente descritos na literatura, os achados do presente trabalho permitem a caracterização dos atendidos no centro colaborador Hospital de Base e acrescentam conhecimento sobre o fenótipo dos afetados.
5. A utilização de um banco de dados consiste numa ótima estratégia para identificar características importantes dos pacientes com FOT. O conhecimento das características epidemiológicas e etiológicas, dos fatores de risco e de acesso a tratamentos específicos por indivíduos com FOT são essenciais para entender a realidade dos pacientes, promover cuidados de saúde adequados e políticas públicas voltadas para a superação de desigualdades.
6. Políticas de educação para a população e a formação de profissionais de saúde qualificados para diagnóstico e orientação ao acesso à saúde de indivíduos com FOT devem ser enfatizadas como uma das prioridades na área.

6. REFERÊNCIAS

- ABULEZZ, T. A. Cleft lip and palate: an experience of a developing center in Egypt. **Journal of Craniofacial Surgery**, Boston, v. 28, n. 8, p. e731–e734, 2017.
- BACAL, F. Impact of the brazilian scientific publications on the recent scientific developments in cardiology. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 93, n. 6, p. 538-540, 2009.
- BILIŃSKA, M.; OSMOLA, K. Cleft lip and palate-risk factors, prenatal diagnosis, and health consequences. **Ginekologia Polska**, Gdansk, v. 86, n. 11, p. 862–866, 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Cuidados com a saúde em situações emergenciais: prevenção, diagnóstico e tratamento**. Brasília, DF, [c2013-2019]. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/atencao-especializada-e-hospitalar/especialidades/cirurgia-plastica-reparadora/fissura-labiopalatal/prevencao-diagnostico-e-tratamento>. Acesso em: 16 dez. 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 2600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o regulamento técnico do Sistema Nacional de Transplantes. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 21 out. 2009. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html. Acesso em: 13 out. 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 62, de 19 de abril de 1994. Normaliza cadastramento de hospitais que realizem procedimentos integrados para reabilitação estético funcional dos portadores de má-formação lábio-palatal para o Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 20 abr. 1994, v. 3, n. 74, p. 73. Disponível em: <http://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/Portaria%20SAS-MS%20no%2062,%20de%2019-04-1994.pdf>. Acesso em: 12 jan. 2019.
- BURG, M. L. *et al.* Epidemiology, etiology and treatment of isolated cleft palate. **Frontiers in Physiology**, Lausanne, v. 7, 2016.
- CADASTRO NACIONAL DE ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE (CNES). Indicadores, habilitações: habilitações: 040: Centro de Tratamento da Má Formação Lábio Palatal. **CNESNET**, Brasília, DF, [201-]. Disponível em: http://cnes2.datasus.gov.br/Mod_Ind_Habilitacoes_Listar.asp?VTipo=0401&VListar=1&VEstado=00&VMun=&VComp=&VContador=28&VTitulo=H. Acesso em: 4 jan. 2019.
- CUNHA, E. C. M. *et al.* Antropometria e fatores de risco em recém-nascidos com fendas faciais. **Brazilian Journal of Epidemiology**, São Paulo, v. 7, n. 4, p. 417–422, 2004.
- DIXON, M. J. *et al.* Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. **Nature Reviews: genetics**, London, v. 12, n. 3, p. 167–178, 2011.
- FONTES, M. I. B. **Contribuições para a formulação de estratégias de investigação genética de fendas orofaciais típicas sindrômicas**. 2016. 184 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2016.
- FONTES, M. I. B. *et al.* Local strategies to address health needs of individuals with orofacial clefts in Alagoas, Brazil. **The Cleft Palate Craniofacial Journal**, Pittsburgh, v. 50, n. 4, p. 424–431, 2013.

GALLAGHER, E. R. *et al.* Associations between laterality of orofacial clefts and medical and academic outcomes. **American Journal of Medical Genetics: part A**, Hoboken, v. 176, n. 2, p. 267–276, 2018.

GATTI, G. L. *et al.* Cleft lip and palate repair: our experience. **Journal of Craniofacial Surgery**, Boston, v. 28, n. 8, p. 1918–1924, 2017.

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

HOSPITAL DE BASE. São José do Rio Preto, [c2019]. Disponível em: <http://www.hospitaldebase.com.br/index-> Acesso em: 28 nov. 2018.

HUMAN PHENOTYPE ONTOLOGY. [S.l.], [c2019]. Disponível em: <https://hpo.jax.org/app/>. Acesso em: 30 jul. 2018.

INTERNATIONAL CLEARINGHOUSE FOR BIRTH DEFECTS MONITORING SYSTEMS (ICBDMS). **Annual Report**. Rome, 2002.

LESLIE, E. J.; MARAZITA, M. L. Genetics of cleft lip and cleft palate. **American Journal of Medical Genetics: part C: seminars in medical genetics**, New York, v. 163, n. 4, p. 246–258, 2013.

MARAZITA, M. L. The evolution of human genetic studies of cleft lip and cleft palate. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, Palo Alto, v. 13, n. 1, p. 263–283, 2012.

MARTELLI, D. R. B. *et al.* Association between maternal smoking, gender, and cleft lip and palate. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, São Paulo, v. 81, n. 5, p. 514–519, 2015

MOLCK, M. C. *et al.* Atypical copy number abnormalities in 22q11.2 region: report of three cases. **European Journal of Medical Genetics**, Issy les Moulineaux, v. 56, n. 9, p. 515–520, 2013.

MONLLEÓ, I. L. *et al.* Implementing the Brazilian Database on Orofacial Clefts. **Plastic Surgery International**, New York, v. 2013, p. 1–10, 2013.

MONTEIRO, F. P. *et al.* Defining new guidelines for screening the 22q11.2 deletion based on a clinical and dysmorphic evaluation of 194 individuals and review of the literature. **European Journal of Pediatrics**, Berlin, v. 172, n. 7, p. 927–945, 2013.

ONLINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN (OMIM). Baltimore, Disponível em: <http://omim.org/>. Acesso em: 30 jul. 2018.

REPETTO, G. M. *et al.* Case fatality rate and associated factors in patients with 22q11 microdeletion syndrome: a retrospective cohort study. **BMJ Open**, London, v. 4, n. 11, p. e005041, 2014.

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

RUITER, E. M. *et al.* No justification of routine screening for 22q11 deletions in patients with overt cleft palate. **Clinical Genetics**, Copenhagen, v. 64, n. 3, p. 216–219, 2003.

SGARDIOLI, I. *et al.* 22q11.2 deletion syndrome: laboratory diagnosis and TBX1 and FGF8 mutation screening. **Journal of Pediatric Genetics**, Stuttgart, v. 4, n. 1, p. 17–22, 2015.

SILVA, H. P. V. *et al.* Risk factors and comorbidities in brazilian patients with orofacial clefts. **Brazilian Oral Research**, São Paulo, v. 32, n. e24, p. 1- 12, 2018.

SOUSA, G. F. T. de; RONCALLI, A. G. Orofacial clefts in Brazil and surgical rehabilitation under the Brazilian National Health System. **Brazilian Oral Research**, São Paulo, v. 31, n. 0, 2017.

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

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS. Faculdade de Ciências Médicas. **Projeto Crânio-Face Brasil**. Disponível em: <https://www.fcm.unicamp.br/fcm/cranio-face-brasil/projeto-cranio-face-brasil>. Acesso em: 22 nov. 2018.

VANGKILDE, A. *et al.* Associations between social cognition, skills, and function and subclinical negative and positive symptoms in 22q11.2 deletion syndrome. **Journal of Neurodevelopmental Disorders**, London, v. 8, n. 1, 2016.

VIEIRA, T. P.; SGARDIOLI, I. C.; GIL-DA-SILVA-LOPES, V. L. Genetics and public health: the experience of a reference center for diagnosis of 22q11.2 deletion in Brazil and suggestions for implementing genetic testing. **Journal of Community Genetics**, Heidelberg, v. 4, n. 1, p. 99–106, 2013.

VOLPE-AQUINO, R. M. *et al.* CranFlow : an application for record-taking and management through the brazilian database on craniofacial anomalies: CranFlow and BDCA. **Birth Defects Research**, Hoboken, v. 110, n. 1, p. 72–80, jan. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Anthro for personal computers, versão 3.2.2, 2011**: software for assessing growth and development of the world's children. Geneva, 2010.- Disponível em: <http://www.who.int/childgrowth/software/en/>. Acesso em: 12 out. 2018.