

**Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública**

**Obesidade e o nascimento de bebês com fendas lábio-
palatinas**

Adriana Teixeira Rodrigues

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Saúde Pública para obtenção do
título de Mestre em Saúde Pública.

Área de concentração: Saúde Materno-infantil

Orientadora: Prof. Dra. Ana Cristina
d'Andretta Tanaka

**São Paulo
2006**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Obesidade e o nascimento de bebês com fendas lábio-palatinas

Adriana Teixeira Rodrigues

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública

Área de concentração: Saúde Materno-infantil

Orientadora: Prof. Dra. Ana Cristina
d'Andretta Tanaka

**São Paulo
2006**

É expressamente proibida a comercialização deste documento tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação.

À memória do meu avô, Lino Lucchini, por todo seu amor.

Aos meus pais, pelo exemplo de vida que nos deram e por terem feito da nossa família um porto seguro onde nós sempre encontraremos apoio, compreensão e muito amor. E, principalmente à minha mami por sua ajuda e incentivo durante todo o processo de elaboração desta dissertação.

Aos meus irmãos por estarem sempre torcendo por mim.

Em especial, ao Rogério, meu marido, por ter sonhado comigo este sonho e ter me ajudado a torná-lo realidade, estando sempre ao meu lado, me auxiliando, incentivando e, principalmente, por dedicar todo seu amor, carinho e atenção a mim e ao nosso filho.

E por fim, ao Pedro, por iluminar ainda mais a minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Professora Ana Cristina d' Andretta Tanaka, pelo carinho, dedicação, orientação e apoio incondicional na elaboração desta dissertação, permitindo-me um grande aprendizado.

Ao Professor José Maria Pacheco de Souza pelo imenso auxílio prestado na análise estatística dos dados e pelas excelentes sugestões no processo de elaboração da dissertação.

Ao Professor Gabriel Alberto Brasil Ventura pelas oportunas sugestões no processo de elaboração desta dissertação.

Às mães e crianças entrevistadas, sem as quais não seria possível a realização deste estudo.

Aos coordenadores e funcionários do FUNCRAF e dos Postos de Saúde da Cidade de Santo André pela ajuda na realização das entrevistas.

Ao CNPq pela concessão da bolsa de mestrado.

Às secretárias e pessoal assistente da FSP-USP pelo auxílio durante estes anos de convivência.

E, a todos os meus amigos e familiares, por estarem sempre torcendo pelo meu sucesso.

Rodrigues AT. Obesidade e nascimento de bebês com fendas lábio - palatinas [tese de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2006.

Resumo

Introdução - A incidência das fendas lábio – palatinas, é de 1 para cada 700 nascidos vivos na população mundial, trata-se de uma má-formação congênita que pode ocorrer devido a fatores endógenos ou exógenos. **Objetivo** – Relacionar o índice de massa corporal (IMC) materno com o nascimento de bebês com fendas. **Métodos** – Trata-se de um estudo tipo caso-controle. Foram incluídas 800 mães com idade entre 18 e 35 anos, que não apresentaram suspeita ou confirmação de diabetes mellitus ou gravídica e bebês com peso entre 2.500 e 4.500 gramas nascidos entre a 37^a e a 42^a semana de gestação que não apresentaram nenhum outro tipo de deficiência que não a estudada. Para a coleta dos dados aplicou – se questionários a 400 mães de crianças normais distribuídas em quatro postos de saúde da cidade de Santo André (controles), e 400 mães de bebês com fendas labiais e/ou palatinas que estavam em tratamento no FUNCRAF, que é um centro especializado no tratamento da deformidade estudada, nesta mesma cidade (casos). **Resultados** - Entre os casos encontrou - se 148 (37,00%) mulheres com IMC acima de 26 e entre os controles foram 132 (33,00%). Com relação ao uso de álcool/drogas observou-se que 82 (20,50%) mulheres entre os casos e 58 (14,50%) no grupo controle eram usuárias. Duzentas e onze (52,70%) mães de bebês com fendas relataram ter histórico de má - formação na família dela ou do pai da criança. Este número foi de 103 (25,70%) no grupo controle. No grupo controle observou-se que 330 (82,50%) eram brancas ou pardas, 43 (10,75%) negras e 27 (6,70%) amarelas, entre os casos foram 294 (73,50%) brancas ou pardas, 65 (16,25%) negras e 40 (10,00%) amarelas. **Conclusões** - O IMC alto não esteve relacionado ao nascimento de bebês com fendas. Ter sido usuária de álcool/drogas no primeiro trimestre de gestação relacionou-se ao nascimento de crianças com a má-formação. O risco de surgimento desta deformidade foi 3,6 vezes maior quando existiu histórico de qualquer má-formação familiar; a raça/etnia da mãe também apresentou associação com a presença de fendas, a raça branca é a menos associada seguida pela parda e negra e, finalmente pela amarela que foi a que apresenta maior associação.

Palavras - chave: Fendas; defeitos do tubo neural; más-formações; índice de massa corporal; raça; álcool/drogas.

Rodrigues AT. Obesidade e nascimento de bebês com fendas lábio – palatinas/ Cleft lips and palate and obesity [Dissertation]. São Paulo (BR): Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2006.

Abstract

Introduction – The incidence of cleft lips and palate is 1 to 700 live births in the world population, it is a congenital malformation that can happen due to endogens or exogenesis factors. **Objectives** – Association between maternal body mass index (BMI) and the risk of cleft lips or palate. **Methods** – That is a case – control study. We include 800 mothers between 18 and 35 years old without suspicious of gestational or preexisting diabetes and babies between 2,500 e 4, 000 g was born between the 37 and 42 pregnancy week without other congenital malformation that is not the studied. Some questions were asked for 400 normal children’s mothers from four health centers from Santo André (controls), and 400 cleft lips or palate children’s mothers from FUNCRAF that is a health center just to treatment of this malformation, from Santo André (cases). **Results** – Among the cases we have 148 (37.00%) mothers with BMI above 26 and among the controls it was 132 (33.00%). About alcohol and drugs use we have 82 (20.50%) women among cases and 58 (14.50%) on control group. Two hundred eleven (52.70%) malformations children’s mothers declare to have malformation parental history against 103 (25.70%) on control group. On control group we have 330 (82.50%) white , 43 (10.75%) black and 27 (6.70%) yellow, among the cases 294 (73.50%) white, 65 (16.25%) black and 40 (10.00%) yellow. **Conclusions** – The increase of BMI is not likely to be a risk factor for clefts, the consumption of alcohol/drugs is a risk factor for this malformation; the risk is 3.6 times highest for clefts when there is malformation history; a racial association with clefts was observed, the white women presents the lowest association and the yellow presents the highest one.

Key-words: Clefts; neural tube defects; malformations; body mass index; race; alcohol/drugs.

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	4
1.1	ASPECTOS GERAIS DA EMBRIOGÊNESE DA FACE	5
1.2	PRINCIPAIS TIPOS DE FENDAS	11
1.3	OBESIDADE	12
1.4	CAUSAS ASSOCIADAS	16
2	OBJETIVOS	18
3	MATERIAL E MÉTODO	19
3.1	TIPO DE ESTUDO	19
3.2	LOCAL DA PESQUISA	19
3.3	CARACTERIZAÇÃO DO FUNCRAF	20
3.4	POPULAÇÃO DE ESTUDO	20
3.4.1	Definição de Caso/Controle	20
3.4.2	Critérios de Inclusão e Exclusão	21
3.5	TAMANHO DA AMOSTRA	21
3.6	COLETA DE DADOS	21
3.7	VARIÁVEIS DO ESTUDO	22
3.7.1	Variável Dependente	22
3.7.2	Variáveis Independentes	22
3.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA	24
3.8.1	Análise Inferencial	24
3.9	ASPECTOS ÉTICOS	25
4	RESULTADOS	26
4.1	CARACTERIZAÇÃO DO GRUPO CONTROLE	26
4.2	CARACTERIZAÇÃO DOS CASOS	27
4.3	ANÁLISES DESCRITIVAS E UNIVARIADAS	32
4.4	ANÁLISE MULTIPLA	35
5	DISCUSSÃO	37
6	CONCLUSÕES	44
7	REFERÊNCIAS	45
8	ANEXOS	53
	Anexo 1 - Declaração de concordância	54
	Anexo 2 – Declaração de concordância	55
	Anexo 3 – Termo de consentimento livre e esclarecido	56
	Anexo 4 - Carta de informação	57
	Anexo 5 – Formulário	58

1. INTRODUÇÃO

O Brasil está passando nos últimos 30 ou 40 anos por uma grande mudança no perfil de sua sociedade. A diminuição das taxas de natalidade; o aumento da expectativa de vida da população e a diminuição da mortalidade infantil, devido as melhores condições de saneamento básico e habitação, e também a melhora na assistência pré-natal prestada às gestantes, são fatores que levaram o país a um importante processo de transição epidemiológica ⁶.

Com o aumento da sobrevida da população e, como consequência disto, uma maior longevidade, doenças degenerativas, obesidade e doenças decorrentes do estilo de vida, como sedentarismo, alto consumo de comidas gordurosas, fumo, abuso de álcool e outros tornaram-se mais freqüentes e têm sido objeto de estudo de muitos pesquisadores ⁶.

Em decorrência do processo de transição epidemiológica, aumentou a preocupação com a qualidade de vida da população; os indivíduos com necessidades especiais, sejam eles portadores de más-formações congênitas ou de doenças adquiridas, também passaram a viver mais, tornando-se fundamental a sua inclusão social, bem como uma melhora nos aspectos relacionados à sua saúde e bem estar ^{6,50}.

Em decorrência da maior sobrevida das pessoas com más-formações, tem-se pesquisado muito a respeito dos fatores de risco para estas, pois, acredita-se que ao definir tais fatores conseguir-se-á prevenir algumas destas más-formações ^{9,16,85}.

Dentre as inúmeras más-formações congênitas conhecidas, os defeitos do tubo neural são de grande importância, pois podem desde inviabilizar a vida do feto até acarretar deformidades faciais como as fendas labiais e/ou palatina ⁵⁷.

De acordo com um importante estudo epidemiológico realizado, em 1998, pela FUNAR (Fundação Nair Vilella Rabello), que é uma instituição não governamental que cuida de pacientes com fissuras orais do tipo lábio-palatal, a incidência de crianças nascidos no Brasil com esta anomalia congênita é de 1 para cada 700 nascidos vivos, o que se assemelha aos dados encontrados em países da Europa e dos Estados Unidos ^{16,46}.

Quando se pensa em indivíduos nascidos com este tipo de deformidade, é comum não se considerar os diferentes aspectos envolvidos em seu desenvolvimento. O indivíduo que não receber o tratamento adequado, e no tempo correto, apresentará muitas seqüelas relacionadas à deformidade^{45,46}.

O ideal é que o problema seja diagnosticado ainda na vida intra-uterina para que os pais e familiares envolvidos nos cuidados com o recém-nascido sejam orientados com relação às dificuldades que estes terão para alimentá-los nos primeiros dias e possam estar psicologicamente preparados para lidar com esta situação⁷⁶.

Passado o momento inicial, estando o recém-nascido corretamente alimentado e com condições de peso e saúde ideais, preconiza-se que ele seja submetido a cirurgias corretivas para que o problema seja solucionado rapidamente, evitando deixar seqüelas⁷⁶.

Algumas vezes, por falta de informação ou de infra-estrutura básica de saúde, esta atenção inicial não é dada, acarretando um comprometimento bio-psico-social importante neste indivíduo. O tratamento torna-se muito mais difícil e requer recursos caros e muitas vezes inacessíveis à maioria da população, ocasionando inúmeros transtornos para o paciente e grandes gastos para o setor Saúde^{45,46}.

Quando o tratamento é tardio, a criança passará a apresentar constante dificuldade para alimentar-se, o que acarretará debilidade física e deficiência nutricional. Além disso, o comprometimento estético dificulta o convívio com outras crianças e até mesmo o relacionamento com os adultos que tendem a querer ocultar a deformidade. À medida que a criança cresce, surgem também dificuldades de fala e escrita, afetando ainda mais seu desenvolvimento psico-social.

Quanto maior o período de tempo decorrido entre o nascimento e o início do tratamento, mais graves serão as seqüelas, e maior a dificuldade para reverter o quadro e integrar o indivíduo na sociedade^{9,11}.

1.1 Aspectos gerais da embriogênese da face

Para que se possa compreender como ocorrem as fissuras labiais e/ou palatinas, tecer-se-ão breves considerações sobre o processo de embriologia da face^{11,22}.

O período de 280 dias de gestação é dividido em três estágios: o ovular, que inclui a fertilização, a segmentação do ovo e seu transporte através da trompa uterina; o estágio embrionário, caracterizado pela organogênese dos principais sistemas e órgãos, que ocorre entre a terceira e oitava semanas e o fetal, caracterizado pelo crescimento do embrião ²².

A face passa por um processo dinâmico de transição que torna o arcabouço esquelético e o revestimento muscular gradativamente menores. Sua formação ocorre completamente durante o período embrionário. Neste breve período processam-se inúmeras alterações histológicas e morfológicas, acompanhadas de migrações e interações bioquímicas sincronizadas em todo o corpo do embrião ²⁵.

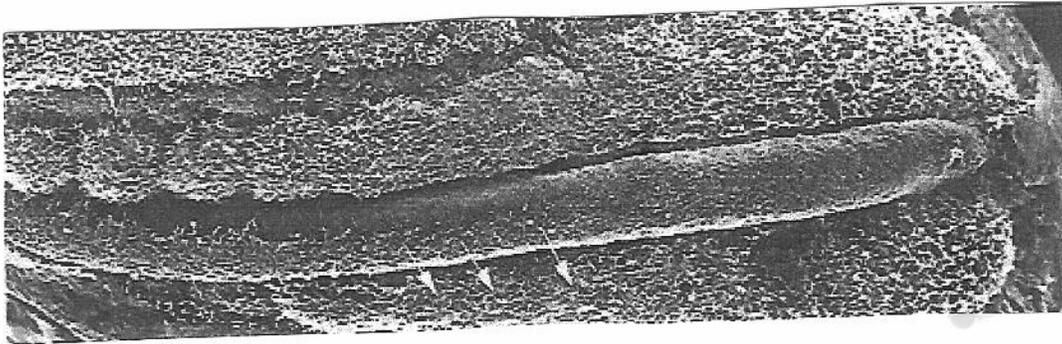
No momento da concepção, quando os núcleos haplóides do óvulo e do espermatozóide se fundem numa única célula e formam o ovo ou zigoto, a bagagem genética encerra o protótipo do novo indivíduo, sendo então definidos todos os caracteres genéticos. É nesta fase que ocorrem as fendas ou fissuras com componente hereditário que representam apenas uma pequena porcentagem dos casos deste tipo de anomalia ³¹.

. Após a concepção, a célula mãe, munida de grande capacidade mitótica, entra num intenso processo de multiplicação ao mesmo tempo em que é compelida em direção à mucosa uterina local, onde ocorre sua fixação ou nidação.

Inicialmente, o embrião apresenta-se em forma laminar formado por duas camadas de células, uma mais externa, o ectoderma e outra interna, o endoderma ⁷⁶ (Figura 1).

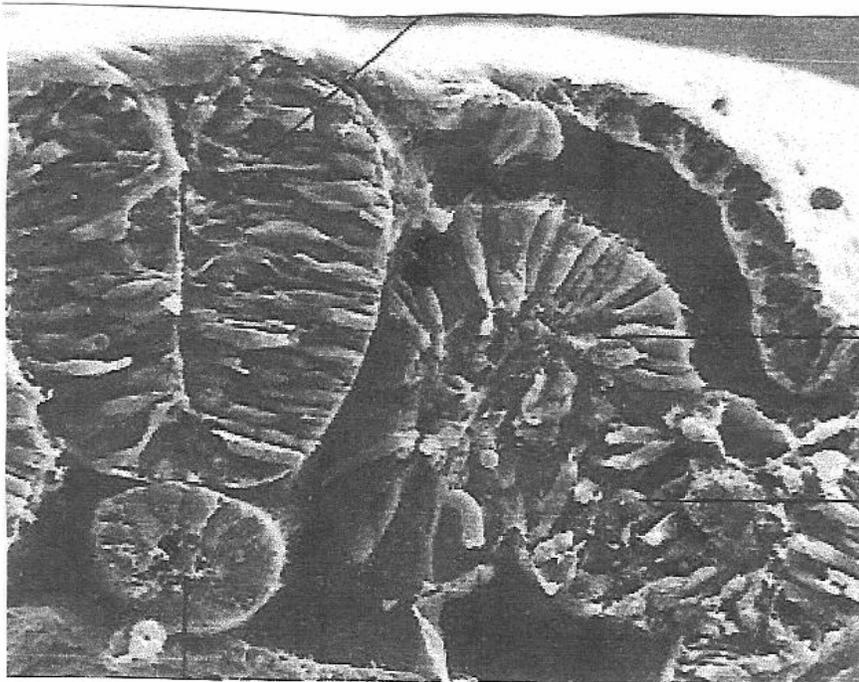
Algumas células advindas da proliferação do ectoderma diferenciam-se e começam a interpor-se entre estas duas camadas, formando um embrião tridérmico: ectoderma, mesoderma e endoderma. Ao longo da linha central do ectoderma diferencia-se uma camada mais espessa que recebe o nome de placa neural (Figura 2). Em meados da terceira semana, uma importante alteração morfológica converte o embrião num cilindro e define o tubo neural (Figura 3) como o primórdio de todo o sistema nervoso central. A influência de fatores teratogênicos neste momento, leva às deficiências no fechamento do tubo neural, que inviabilizam a vida do feto. Por ocasião da neurulação as células das cristas neurais migram extensivamente a partir de seu ponto de origem ^{59,76}.

Figura 1: eletromicrografia de embrião bilaminar.



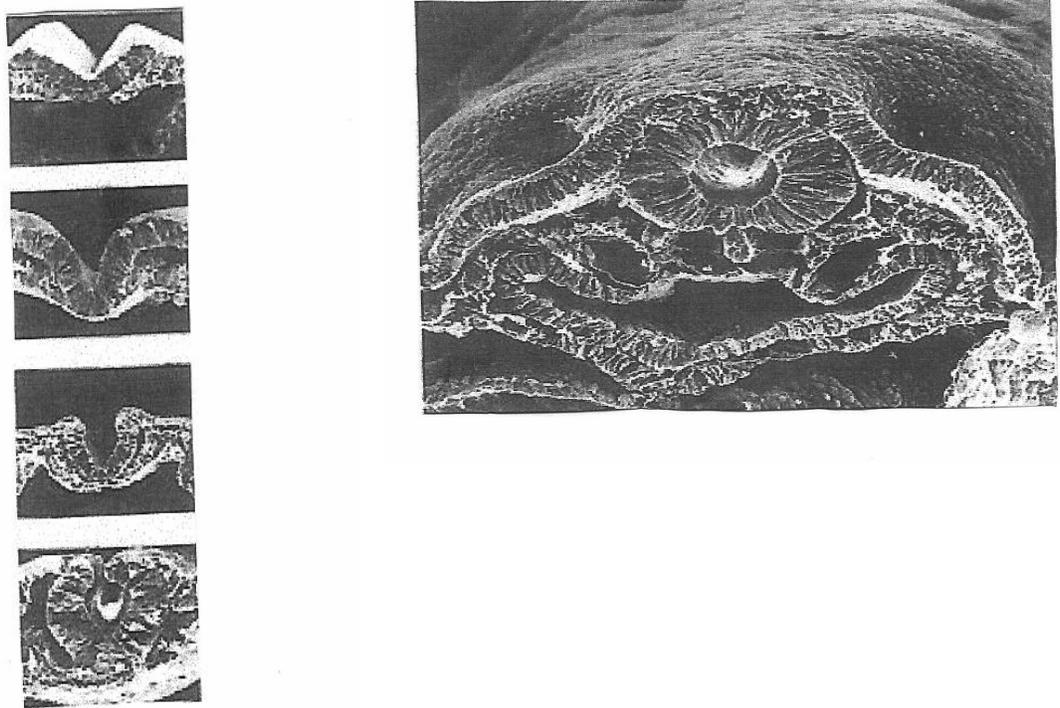
Extraído de: Bellizi R., 1991.

Figura 2: eletromicrografia de embrião com placa neural.



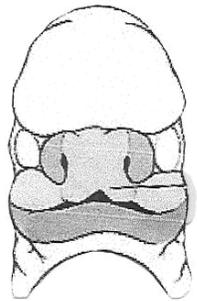
Extraído de: Bellizi R., 1991.

Figura 3: eletromicrografia de embrião na formação do tubo neural.

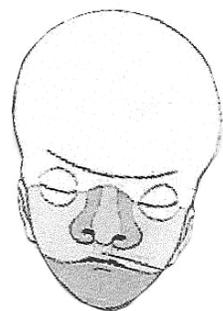


Extraído de: Bellizi R., 1991.

Figura 4: desenvolvimento da face.



6ª semana de gestação



10ª semana de gestação

Extraído de: Bellizi R., 1991.

A proliferação do mesoderma, aliada à invasão das células das cristas neurais (ectomesenquimais), esculpem na região lateral e anterior do embrião 5 processos faciais embrionários: 1 processo frontal, 2 maxilares e 2 mandibulares. A face se forma, por processos isolados e individualizados, que avançam em direção à linha mediana e se fundem ⁷⁶.

Os processos mandibulares separados representam, na realidade, o primeiro da série de 5 pares de arcos branquiais que abraçam o pescoço do embrião. Dentre os processos faciais, os mandibulares são os primeiros a coalescerem na linha média para compor um processo único, responsável pela formação da mandíbula e lábio inferior. Essa fusão processa-se precocemente, deixando os processos mandibulares separados por um estreito período de tempo, permitindo que os mesmos permaneçam pouco tempo susceptíveis à atuação de fatores teratogênicos, o que explica a ínfima incidência de fissuras na mandíbula ^{39,59}.

Em seguida, despontam bilateralmente no processo frontal dois espessamentos especializados do ectoderma superficial, são os placóides nasais, que darão origem à futura mucosa olfativa das narinas. Ao redor dos placóides surgem dois novos processos que transformam o placóide em uma depressão – as fossas nasais, à medida que os processos nasais crescem aproximam-se da linha mediana diminuindo a distância entre as fossas nasais, pode ocorrer intromissão de fatores teratogênicos nesta fase levando a formação de fissuras medianas ⁵¹.

O lábio superior apresenta um mecanismo de formação bem complexo que exige a participação e fusão dos processos nasais mediais entre si e destes com os processos maxilares de cada lado ⁵⁵.

Os problemas de fusão, bastante freqüentes, entre os processos maxilar e nasal medial refletem na fissura labial unilateral ou bilateral ⁵⁵.

As áreas de fusão entre os diferentes processos faciais são áreas muito vulneráveis à ação dos fatores teratogênicos e, portanto ao aparecimento dos defeitos congênitos ⁵⁵.

Com o final do período embrionário, na oitava semana de gestação, a face termina a sua formação ^{39,51} (Figura 4).

Segundo Fisher, o palato exhibe duas origens embriológicas distintas: palato primário e secundário. O palato primário deriva-se dos processos nasais mediais que, ao coalescerem, constituem o segmento inter maxilar, responsável pela formação central da face média, o

palato secundário, proveniente das extensões internas dos processos maxilares, denominados processos palatinos, gera todo o palato posteriormente ao forame incisivo ³¹.

Assim como o desenvolvimento de qualquer outro processo facial, a formação do palato secundário (incluindo o palato duro e mole) envolve a formação e aproximação dos processos com aderência entre as lâminas epiteliais e a subsequente degeneração epitelial, acompanhada da mesodermização de ambos os processos palatinos. A bainha epitelial persiste durante algumas semanas. Estudos histoquímicos têm mostrado que as enzimas hidrolíticas estão presentes em grande quantidade, em especial a fosfatase ácida, provavelmente para promover a desintegração e fagocitose das células epiteliais ³¹.

1.2 Principais tipos de fendas

As fendas faciais dividem-se de acordo com diferentes critérios de classificação. Utilizar-se-á para o presente estudo o critério proposto por Harry Sicher e Julius Tandler em 1981 ⁷⁴.

Fendas labiais são aquelas que acometem a região do músculo orbicular da boca e tecidos adjacentes, pode ser mediana, quando ocorre na região do centro do lábio ou pode ser lateral, quando acomete a região entre o centro do lábio e a comissura labial de um dos lados (unilateral) (Figura 5) ou de ambos (bilateral) (Figura 6). São as que causam maior desconforto estético, dependendo do tamanho da fissura e do tempo de vida do indivíduo, são de difícil correção.

As fendas palatinas ou palatais estão presentes na parte interna da boca, acometem a região óssea e a mucosa do palato, sempre na linha mediana que é onde ocorre a união dos processos palatinos (Figura 7). Este tipo de fenda, embora não apresente grande comprometimento estético é responsável pelos maiores danos pois, dificulta a alimentação, a fala, a respiração e traz sérias conseqüências para o desenvolvimento do indivíduo. Existem ainda as fendas lábio-palatais que acometem simultaneamente a região externa e interna da cavidade oral podendo ser uni ou bilaterais ^{74,75}.

Figura 5: labial unilateral



Figura 6: labial bilateral



Figura 7: palatina



Disponível em: [http\\www.google.com.br](http://www.google.com.br)

1.3 Obesidade

A obesidade tem se tornado um importante problema de saúde pública em todo o mundo.

Pesquisas recentes demonstram que em torno de 25% da população feminina entre 18 e 25 anos em nosso país encontra-se acima do peso; isto traz sérias conseqüências, pois doenças graves como hipertensão e diabetes podem ser causadas pelo excesso de peso^{2,6}.

No caso específico das mulheres, a obesidade pode causar infertilidade, desencadear parto prematuro, trazer problemas de saúde para o feto, diabetes gestacional e uma série de outros inconvenientes que põe em risco a saúde do binômio mãe e filho ^{1,7}.

Vários autores referem ^{54,78,82} que a obesidade materna pode aumentar o risco de determinadas más-formações fetais que podem ser leves, moderadas ou até graves a ponto de inviabilizar a vida do feto.

A OMS adotou o índice de Quetelet ⁶⁰ (peso dividido pela altura ao quadrado) como parâmetro para se definir o estado nutricional da população.

Esta organização elabora padrões de estados nutricionais assim classificados: para valores inferiores a 18,5 considera-se o indivíduo como abaixo do peso, para valores entre 18,5 e 24,9 o indivíduo é considerado normal, a partir de 25 considera-se o indivíduo acima do peso.

O mecanismo pelo qual a obesidade materna pode causar más-formações ainda não está claro, mas existem várias hipóteses sendo pesquisadas.

Werler e col. ⁸³ acreditam que as mulheres com índice de massa corporal alto não conseguem metabolizar corretamente o ácido fólico. Como este ácido é um conhecido fator de proteção, quando ingerido enquanto está ocorrendo o processo de embriogênese e o fechamento do tubo neural, as mulheres que não conseguem metabolizá-lo corretamente têm maior risco de terem recém-nascidos com más-formações. No estudo dirigido por eles, entre os anos de 1988 e 1994, nos Estados Unidos, foram incluídos 604 fetos ou recém-nascidos com defeitos do tubo neural, 1658 fetos ou recém-nascidos com outros tipos de más-formações e 93 crianças sem más-formações. Os pesquisadores perguntaram às mães entre outros dados, seu peso pré-gestacional, se elas haviam utilizado ácido fólico nos três primeiros meses de gestação e o tipo de alimentação ingerida 28 dias antes e após a última menstruação. As mulheres foram entrevistadas pessoalmente seis meses após o parto. Eles concluíram que entre as mulheres que informaram ter ingerido o ácido fólico, por meio de suplementação ou alimentação, este atuou como fator de proteção para as mulheres não obesas, mas não agiu de maneira semelhante nas obesas o que sugere que o mecanismo de metabolização seja diferente para os dois grupos.

Moore e col. ⁵⁴ citam a diabetes, doença muito comum em obesas, como fator de risco. Os autores acreditam que o maior risco deve-se ao fato de as diabéticas terem o mecanismo

de metabolização da glicose alterado. Incluíram em seu estudo 22.951 mulheres, que responderam a um questionário com questões sobre peso, altura, condições de saúde, tipo de alimentação, uso de medicamentos, álcool ou drogas, presença de história de má-formação familiar e outras. As entrevistas foram feitas entre a 15ª e 20ª semana de gestação, via telefone. Na provável data do parto, foram enviados relatórios aos hospitais onde estas mulheres deveriam ter seus filhos, para serem preenchidos pelos obstetras responsáveis. Os questionários continham perguntas sobre possíveis complicações ocorridas devido ao diabetes ou hipertensão, nascimento de crianças com anomalias e/ou problemas de saúde e ocorrência de natimortos. Os resultados demonstraram que o risco de ter crianças com má-formações do tubo neural foi três vezes maior nas mães diabéticas que nas mães normais. Estes autores concluíram também que a associação entre diabetes e obesidade aumenta ainda mais o risco de má-formações.

Källén^{32,33} associa o IMC materno e o hábito de fumar com risco de má-formações do tubo neural. Crianças com má-formações do tubo neural nascidas entre 1983 e 1993 foram identificadas em dois centros de registro na Suécia. Os prontuários das mães destas crianças foram observados e perguntas sobre o IMC e o hábito de fumar foram analisadas. O estudo observou que mulheres fumantes com IMC entre 26 – 29 têm o risco aumentado de ter conceptos com essa má-formação; porém, o fumo não influenciou no risco para as mulheres consideradas normais, com IMC em torno de 26; ele parece ser um fator de proteção nas mulheres com IMC maior que 29, mas este autor refere que esta é uma informação que precisa ser melhor estudada.

Robert e col.⁶² acreditam que o risco de má-formação deve-se à perda de peso, que as obesas geralmente apresentam no primeiro trimestre de gestação, esta perda de peso levaria também à perda de nutrientes e de ácido fólico. Estes autores referem que o emagrecimento em obesas ocorre de forma diferente do que em mulheres magras, pois desencadeia a queima de gordura que leva a liberação de ácido cetônico. Estes autores analisaram 150 mulheres obesas que tiveram crianças com fendas e concluíram que todas elas relataram perda de 2-6 quilos no primeiro mês de gestação. Referem que, apesar do número de casos ser pequeno, o estudo foi bem delineado e deve ser levado em consideração e utilizado como hipóteses para novas pesquisas.

Outros autores,^{10,19} também relatam que a perda de peso entre mulheres obesas leva à queima de corpos cetônicos, provocando uma acidose sistêmica que pode ser a causa das más-formações^{23,24}.

Waller e col.⁸⁰ confirmam esta hipótese e acrescentam a ela um dado novo; o estudo cita que o risco pode ser devido à hipóxia e à hipercapnia crônicas presentes em pacientes obesas. Eles realizaram a pesquisa na Califórnia e em Illinois, entre 1985 e 1987. Para cada caso de má-formação do tubo neural foram incluídos dois controles, um normal e um com outro tipo de má-formação. Utilizaram 571 casos, 573 controles normais e 534 controles com outros tipos de anomalias. Este estudo caso-controle compara não só as crianças com defeitos de tubo neural com as normais, mas também com as que apresentam outros tipos de más-formações, e concluem que as mulheres nos dois maiores níveis de obesidade (IMC acima de 31 e acima de 38) tiveram maior número de fetos com defeitos do tubo neural quando comparadas às mulheres com peso normal. As mulheres com IMC acima de 31 tiveram risco aumentado também para outras más-formações fetais relacionadas ao sistema nervoso.

Em 2002, foi publicada uma revisão de literatura⁶⁵ que avaliou a acidose como fator de risco, seja ela causada por qualquer fator, desde a ingestão de medicamentos que contenham ácido em sua composição até a liberação de ácidos pelo próprio organismo durante os processos de metabolização.

A metabolização de carboidratos e gorduras que ocorre no organismo das mulheres obesas leva à formação de uma série de substâncias ácidas que acarretam uma acidose sistêmica. Sabe-se que a acidose no organismo no período de formação do tubo neural é bastante prejudicial, podendo levar a um fechamento parcial deste tubo.

Alguns autores^{4,5,14,26} acreditam que o peso materno por si só pode influenciar nas más-formações fetais.

Shaw e col.⁷¹ demonstram que as mulheres com IMC maior que 28 têm risco aumentado de terem crianças com defeitos do tubo neural. Eles fizeram esta pesquisa na Califórnia, entre junho de 1989 e maio de 1991, excluindo as diabéticas e mães com história familiar de má-formação. Utilizaram 538 casos e 539 controles que responderam a questionários previamente elaborados por uma equipe multidisciplinar, os pesquisadores realizaram as entrevistas pessoalmente em inglês ou espanhol. Os autores acreditam que os

resultados mencionados acima possam ter relação com a queima de corpos cetônicos pelas gestantes obesas.

Natsume e col.⁵⁷ realizaram um estudo no Japão incluindo 306 crianças com fendas labiais e/ou palatinas e 306 crianças normais. Entrevistaram as mães destas crianças e as questionaram quanto ao seu peso pré-gestacional, altura, idade, uso de medicamentos, álcool ou drogas, ocupação, condições de saúde e presença de história de má-formação familiar. Os autores não encontraram associação entre IMC alto e nascimento de crianças com fendas. Resultado semelhante ao encontrado por Wald⁴⁸ em 1981.

É preciso salientar, que o diagnóstico desta má-formação por meio do uso do ultrassom nas obesas é bastante pobre, devido à grossa camada de gordura que envolve o abdômen dificultando a correta visualização do feto, um importante auxiliar nestes casos seria a medição da quantidade de Alfa-fetoproteína no soro materno que é um meio de diagnosticar a presença da deformidade através da análise histo-química do sangue materno. Este exame é feito como rotina nos centros de saúde americanos e foi preconizado por Haddow²³, em 1981.

1.4 Causas associadas

As más-formações de tubo neural podem estar relacionadas a inúmeras causas e seu estudo requer uma profunda e detalhada revisão de literatura para enumerar todos os possíveis fatores envolvidos.

Alguns autores acreditam que o estresse é um fator relevante no nascimento de crianças com más-formações. A gestante submetida a situações estressantes apresenta alterações metabólicas importantes como a liberação de adrenalina, a diminuição da vascularização com conseqüente queda no aporte de nutrientes para o feto, alterações na pressão arterial e no ritmo cardíaco, entre outras. Estas alterações metabólicas podem impor riscos ao feto em formação^{12,21,27,52}.

O uso de medicamentos, álcool, drogas ou fumo durante a gestação também é um fator de risco importante com inúmeras citações na literatura podendo causar, desde deficiências leves até as mais graves, dependendo do tipo de substância, quantidade e período da

gestação em que ocorreu o uso. O uso destas substâncias é comprovadamente responsável também por partos pré-termo e nascimento de crianças de baixo peso ^{2,18,34,58}

As mulheres que exercem atividade profissional de risco, também estão sujeitas a contaminação por exposição às substâncias tóxicas, dependendo do período em que ocorreu o contato, o tipo de substância e a frequência de sua utilização ⁴².

O uso de ácido fólico aparece como um importante fator de proteção, porém para que exerça alguma influência no processo de fechamento do tubo neural ele deve ser administrado desde a primeira semana de gestação. Como a mulher não consegue diagnosticar a gestação tão precocemente sua administração deve ser iniciada antes do momento da concepção, o que faz com que muitas vezes seu uso tardio não traga benefício algum ^{28,44,70}.

A idade materna é considerada um fator de risco para más-formações congênicas pois sabe-se que os óvulos envelhecem com a mulher e neste processo de envelhecimento podem ocorrer alterações cromossômicas que acarretem problemas no concepto ³⁵.

Com relação à raça/etnia há controvérsias, alguns autores acreditam que as mulheres das raças negra e amarela têm respectivamente menores chances de terem crianças com fendas labiais ou palatinas, outros autores porém não consideram a raça/etnia como um fator que possa influenciar este tipo de má-formação ^{19,48,84}.

Dentre todos os aspectos envolvidos no processo de nascimento de crianças com más-formações congênicas, parece que o único que é unanimidade praticamente entre todos os autores é a história de má-formação familiar. Ela pode ser considerada um fator de risco na medida em que, mantidas todas as demais condições, as mulheres que possuam algum caso de má-formação na sua família ou na família do pai da criança, mesmo que em gerações anteriores, apresentam maior risco de terem crianças com más-formações ^{9,45,57,79,85}.

2. OBJETIVOS

- Relacionar os níveis de Índice de Massa Corporal (IMC) materno e o nascimento de crianças com fendas lábio-palatinas.
- Relacionar o uso de álcool/drogas com o nascimento de crianças com fendas.

3. MATERIAL E MÉTODO

3.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo do tipo caso-controle^{69, 30}.

3.2 Local da pesquisa

A pesquisa ocorreu na cidade de Santo André, localizada na região metropolitana de São Paulo. Trata-se de uma região predominantemente urbana, com grande concentração de indústrias e também do setor de serviços.

É importante salientar que a coleta de dados ocorreu em duas instituições diferentes, pois os casos encontravam-se em uma instituição especializada que trata exclusivamente de indivíduos com a má-formação estudada, não sendo possível portanto encontrar os controles neste mesmo local.

Para a realização das entrevistas foi necessária autorização prévia dos responsáveis pelas instituições (Anexo 1 e Anexo 2).

As entrevistas com os casos foram realizadas no FUNCRAF (Fundação para o Estudo e Tratamento das Deformidades Craniofaciais) que é uma unidade localizada na cidade de Santo André pertencente ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo.

As entrevistas com os controles ocorreram em quatro Postos de Saúde localizados em diferentes bairros da cidade de Santo André, determinou-se a realização da coleta de dados desta forma para tentar incluir indivíduos de diferentes níveis sócio-econômicos.

A escolha do local de busca dos controles se deu levando em consideração a seguinte questão: “se o controle fosse um caso ele poderia ser encontrado no local onde estão sendo pesquisados os casos?”.

3.3 Caracterização do FUNCRAF

O FUNCRAF, Fundação para o estudo e tratamento das deformidades crânio-faciais, é uma instituição ligada à Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo, que atende pacientes adultos e crianças portadoras de anomalias crânio-faciais residentes na região metropolitana de São Paulo e também em outras localidades onde não existe este tipo de tratamento especializado.

Realiza atendimentos nas áreas de pediatria, otorrinolaringologia, odontologia geral e ortodontia, fonoaudiologia, terapia ocupacional, psicologia, exames pré-operatórios e assistência social. Atende exclusivamente aos pacientes do SUS.

Os pacientes que necessitam de cirurgia reparadora recebem atendimento pré e pós-operatório na instituição localizada na cidade de Santo André, sendo que as cirurgias reparadoras são todas realizadas nos Centros Cirúrgicos do FUNCRAF de Bauru.

3.4 População de estudo

Por tratar-se de um estudo tipo caso-controle a população a ser estudada foi dividida em dois sub-grupos cujos dados foram coletados em instituições distintas.

Foram incluídos 400 casos e 400 controles.

Todos os participantes do estudo preencheram os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos.

3.4.1 Definição de caso / controle

Neste estudo nos referimos sempre ao binômio mãe-bebê.

Foi considerado caso a criança que nasceu com fenda labial e ou palatina. A fenda pode ter sido uni ou bilateral, completa ou incompleta, ter acometido apenas a região labial, ou a região palatina ou ter acometido simultaneamente a região labial e palatina.

Os controles apresentaram as mesmas características estabelecidas para os casos, exceto o fato de não apresentarem a má-formação estudada^{41, 50}.

Como os trabalhos publicados anteriormente não demonstram relação entre presença ou ausência de fendas e sexo das crianças não foi feito pareamento por sexo.

3.4.2 Critérios de inclusão e exclusão

No estudo foram incluídas mães com idade entre 18 e 35 anos que não apresentassem suspeita ou confirmação de diabetes mellitus, e não tivessem desenvolvido episódio de diabetes gestacional durante o período de gestação e crianças com idades até 4 anos, nascidas entre a 37^a e a 42^a semana de gestação, com peso entre 2.500 e 4.500 gramas, que não apresentassem nenhum outro tipo de deficiência física exceto a estudada.

3.5 Tamanho da amostra

Foram incluídos no estudo 400 casos e 400 controles. A determinação deste número se deu através da análise dos resultados obtidos em outros estudos de natureza semelhante^{44,45,46}. Através do programa Epiinfo, determinou-se um OR (*odds ratios*)1,6, um poder do teste de 80% e um nível de significância de 5%. Adotou-se, a porcentagem de exposição de IMC maior que 26 entre os controles, como sendo 25%.

3.6 Coleta de dados

No primeiro contato feito com as mulheres elas foram informadas e orientadas com relação às condições da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido

(TCLE) (Anexo 3). Elas também foram informadas, que se não consentissem continuariam a receber o mesmo tratamento e não sofreriam nenhuma sanção pela recusa por meio da carta de informação (Anexo 4). Após a assinatura do TCLE elas foram entrevistadas pela própria pesquisadora e responderam ao questionário da pesquisa (Anexo 5).

3.7 Variáveis do Estudo

3.7.1 Variável dependente

Presença ou ausência de fissura.

A variável **presença de fissura** foi observada e classificada pela pesquisadora em:

Fenda Labial Unilateral

Fenda Labial Bilateral

Fenda Labial Central

Fenda Palatina

Fenda Lábio-Palatal Unilateral

Fenda Lábio-Palatal Bilateral

3.7.2 Variáveis independentes

Neste estudo, as variáveis independentes foram agrupadas em variáveis maternas e variáveis das crianças.

Os dados sobre a mãe e a criança foram coletados em formulário elaborado para esta finalidade.

3.7.2.1 Maternas

Em relação às variáveis maternas foram analisadas altura, peso pré-gestacional, escolaridade, idade, raça, diabetes, ocupação, número de gestações, história de má-formações congênitas, perda de peso no primeiro trimestre de gestação, uso de álcool, drogas ou medicamentos e uso de ácido fólico.

A variável **altura** foi auto informada e registrada em centímetros.

A variável **peso pré-gestacional** também foi auto informada e registrada em quilos, bem como a variável **perda de peso** nos três primeiros meses de gestação.

A partir do conhecimento do peso pré-gestacional e da altura calculou-se o **Índice de Massa Corporal (IMC)** materno e classificou-se a mãe em uma das seguintes categorias:

menor que 18,5

entre 18,5 e 24,9

acima de 25,0

Esta variável foi posteriormente analisada como contínua e como categórica.

A variável **escolaridade** foi dividida em três grupos: ensino fundamental (1º grau), ensino médio (2º grau) e ensino superior (3º grau).

A variável **raça/etnia** foi agrupada em branca, parda, negra e amarela.

Para classificar a **ocupação materna** levou-se em consideração se a atividade realizada expunha a gestante a riscos de contaminação por substâncias nocivas ou não. Dividiu as respostas em dois grupos, sendo exposta ao risco ou não exposta ao risco.

A **idade materna** foi agrupada em: menor que 25 anos

entre 25 e 30 anos

maior que 30 anos

Esta variável também foi posteriormente analisada como contínua e como categórica.

Com relação a variável **má-formação congênita** questionou-se a mãe se ela tinha conhecimento de que ela própria ou alguém de sua família ou do pai da criança tivesse nascido com algum tipo de má-formação. Foram incluídas como resposta sim, não e não sei.

As variáveis **uso de medicamentos, uso de álcool, uso de drogas e uso de ácido fólico** também tiveram as respostas fixadas em sim, não e não sei. Estas referiram-se apenas ao

primeiro trimestre de gestação, não tendo sido feita nenhuma questão a respeito do uso tardio de qualquer destas substâncias.

3.7.2.2 Referentes à criança

Em relação às variáveis referentes à criança foram considerados o **peso ao nascer** em gramas, a **idade gestacional** em semanas e também a **idade** em anos, para atender aos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos.

3.8 Análise estatística

A descrição dos resultados é feita sob forma de tabelas de associação, com as frequências das categorias de cada variável sendo distribuídas segundo as categorias caso/controle, incluindo os valores dos *odds ratios*. Para as variáveis quantitativas, índice de massa corporal e idade da mãe, são apresentadas as médias.

A inferência foi feita usando modelagem por meio de regressão logística múltipla, incluindo-se, além das variáveis independentes principais, explanatórias, aquelas que nas análises individualizadas tiveram $P < 0,20$. São apresentadas as estimativas dos *odds ratios*, por ponto e com intervalo com 95% de confiança. Foi feita análise exploratória para verificar se as duas variáveis contínuas tinham comportamento semelhante à forma categorizada; como esta eventualidade foi confirmada, optou-se pela forma contínua. O uso de *odds ratios* em vez da razão de prevalência foi por conveniência computacional, mas julga-se que a aproximação seja razoável.

O processamento dos dados foi feito utilizando-se o pacote Stata, versão 9.2.

3.9 Aspectos Éticos

Por ter - se realizando a pesquisa no FUNCRAF, que é uma instituição pertencente à Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo, esta tem como exigência que o TCLE siga o seu padrão e que outros termos padrão sejam aplicados. Como o termo é padronizado, entregou-se, antes da assinatura deste, uma carta esclarecendo os objetivos da pesquisa, o sigilo de informação, o anonimato e esclarecendo ainda que o seu não consentimento não implicaria em sanção e interrupção do tratamento.

A pesquisa foi autorizada pelo Comitê de Ética da Faculdade de Saúde Pública e da Faculdade de Odontologia da USP.

4. RESULTADOS

4.1 Caracterização do grupo controle

Entre as mães das crianças do grupo controle, 136 (34,00%) delas tinham menos de 25 anos, 120 (30,00%) entre 25 e 30anos e 144 (36,00%) estavam acima dos 30 anos; quanto à raça/etnia 239 (59,80%) se classificaram como brancas, 91 (22,70%) como pardas, 43 (10,80%) como negras e 27 (6,70%) se como pertencentes à raça amarela (Tabela 1).

Com relação à escolaridade 112 (28,00%) estudaram apenas o 1º grau, 212 (53,00%) tinham 2º grau completo e 76 (19,00%) chegaram ao 3º grau (Tabela 1).

No que diz respeito ao uso de medicamentos e ácido fólico, 128 (32,00%) delas relatam uso de algum tipo de medicamento no primeiro trimestre de gestação, 226 (56,50%) disseram não ter utilizado nenhum tipo de medicamento neste período e 46 (11,50%) não souberam responder; 245 (61,20%) fizeram uso de ácido fólico, 93 (23,20%) não fizeram e 62 (15,60%) não sabiam se fizeram uso ou não (Tabela 2).

Dentre as mulheres entrevistadas, 73 (18,30%) eram fumantes e 327 (81,70%) não; com relação ao uso de álcool ou drogas nos primeiros 90 dias de gestação, 58 (14,50%) mulheres relataram ter feito uso, enquanto 342 (85,50%) negaram (Tabela 2).

Quando calculado o IMC (índice de massa corporal) destas mulheres, encontrou-se que 20 (5,00%) delas estavam na faixa abaixo de 18,5, na faixa entre 18,5 e 24,9 encontraram-se 316 (79,00%) mulheres e 64 (16,00%) delas apresentaram valores acima de 25 (Tabela 3).

Em relação aos antecedentes de má-formação, 268 (67,00%) delas referiram não apresentar, 103 (25,70%) delas afirmaram ter tido casos na família e 29 (7,30%) não souberam responder (Tabela 2).

Entre as crianças, 2 (0,50%) tinham menos de 1 ano, 100 (25,00%) tinham entre 1 e 2 anos, 107 (26,75%) entre 2 e 3 anos , 115 (28,75%) entre 3 e 4 anos, as outras 76 (19,00%) crianças tinham mais que 4 e menos que 5 anos (Tabela 4).

4.2 Caracterização dos casos

Entre as mães das crianças com fendas labiais e/ou palatinas, 159 (39,75%) tinham menos de 25 anos, 120 (30,00%) entre 25 e 30anos e 121 (30,25%) estavam acima dos 30 anos; quanto à raça/etnia 174 (43,50%) delas se classificaram como brancas, 120 (30,00%) como pardas, 65 (16,20%) como negras e 40 (10,30%) disseram-se pertencentes à raça amarela (Tabela 1).

Com relação à escolaridade, 163 (40,70%) estudaram apenas o 1º grau, 187 (46,80%) tinham 2º grau completo e 50 (12,50%) chegaram ao 3º grau (Tabela1).

No que diz respeito ao uso de medicamentos e ácido fólico, 130 (32,50%) delas relataram uso de algum tipo de medicamento no primeiro trimestre de gestação, 223 (55,70%) disseram não ter utilizado nenhum tipo de medicamento neste período e 47 (11,80%) não souberam responder; 244 (61,00%) fizeram uso de ácido fólico, 93 (23,20%) não utilizaram e 63 (15,80%) não sabiam se fizeram uso ou não (Tabela 2).

Dentre as mulheres entrevistadas, 66 (16,60%) eram fumantes e 334 (83,40%) não; com relação ao uso de álcool ou drogas nos primeiros 90 dias de gestação, 82 (20,50%) mulheres relataram ter feito uso enquanto 318 (79,50%) negaram (Tabela 2).

Quando calculado o IMC (índice de massa corporal) destas mulheres, encontrou-se 28 (7,00%) na faixa abaixo de 18,5, observou-se 319 (79,75%) mulheres entre 18,5 e 24,9 e outras 53 (13,25%) mulheres estavam na faixa acima de 25 (Tabela 3).

Em relação aos antecedentes de má-formação, 211 (52,70%) mulheres referiram apresentar algum tipo de má-formação congênita na família, 140 (35,00%) relataram não apresentar e 49 (12,30%) não souberam responder (Tabela 2).

Entre as crianças, 3 (0,75%) tinham menos de 1 ano, 61 (15,25%) tinham entre 1 e 2 anos, 108 (27,00%) entre 2 e 3 anos , 152 (38,00%) entre 3 e 4 anos, as outras 76 (19,00%) crianças tinham mais que 4 e menos que 5 anos (Tabela 4).

Nas crianças que apresentavam a má-formação fez-se um exame para saber qual o tipo de fissura apresentada. Observou-se que 137 (34,30%) delas apresentavam fenda palatina, 93 (23,20%) apresentavam fenda lábio-palatal unilateral, 77

(19,30%) apresentavam fenda labial bilateral, em 75 (18,70%) crianças encontrou-se fenda labial unilateral e apenas 18 (4,50%) das crianças apresentavam fenda lábio-palatal bilateral (Quadro 1).

Quadro 1: Frequências observadas por tipos de fissura. Santo André – São Paulo – Brasil, 2004-2005.

Tipos de fissura	número de crianças	(%)
Fenda Labial Unilateral	75	18,70
Fenda Lábio-Palatal Unilateral	93	23,20
Fenda Labial Bilateral	77	19,30
Fenda Lábio-Palatal Bilateral	18	4,50
Fenda Palatina	137	34,30

Tabela 1: Distribuição das mulheres segundo variáveis sócio-demográficas. Santo André – São Paulo – Brasil, 2004-2005.

Variáveis	Casos		Controles		OR
	Nº	%	Nº	%	
Sócio-demográficas					
Idade (anos)					
até 25	159	39,70	136	34,00	1
entre 26 e 30	120	30,00	120	30,00	0,86
acima de 30	121	30,30	144	36,00	0,72
média de idade	27,205		28,045		0,97
Raça/etnia					
Branca	174	43,50	239	59,80	1
Parda	120	30,00	91	22,70	1,81
Negra	65	16,20	43	10,80	2,08
Amarela	41	10,30	27	6,70	2,09
Escolaridade					
1º grau	163	40,70	112	28,00	1
2º grau	187	46,80	212	53,00	0,61
3º grau	50	12,50	76	19,00	0,45

Nota: idade até 25 anos, raça branca e escolaridade 1º grau foram utilizadas como basal.

Tabela 2: Distribuição das mulheres segundo variáveis biológicas. Santo André – São Paulo – Brasil, 2004-2005.

Variáveis	Casos		Controles		OR
	Nº	%	Nº	%	
Biológicas					
Medicamentos					
sim	130	32,50	128	32,00	1,03
não	223	55,70	226	56,50	1
não sabe	47	11,80	46	11,50	1,04
Ácido fólico					
sim	244	61,00	245	61,20	1,01
não	93	23,20	93	23,20	1
não sabe	63	15,80	62	15,60	1,04
Alcool/droga					
sim	82	20,50	58	14,50	1,52
não	318	79,50	342	85,50	1
Fumo					
sim	66	16,60	73	18,30	0,84
não	334	83,40	327	81,70	1
História de má-formação					
sim	211	52,70	103	25,70	3,92
não	140	35,00	268	67,00	1
não sabe	49	12,30	29	7,30	3,23

Nota: uso de medicamentos, ácido fólico e presença de história de má-formação familiar a resposta “não” foi utilizada como basal.

Tabela 3: Distribuição observada entre as mulheres por categorias de IMC. Santo André – São Paulo – Brasil, 2004-2005.

IMC	Casos		Controles		OR
	Nº	%	Nº	%	
menor que 18,5	28	7,00	20	5,00	1
entre 18,5 e 24,9	319	79,75	316	79,00	0,72
acima de 25	53	13,25	64	16,00	0,59
média de IMC	22,10		22,58		0,96
Total	400	100,00	400	100,00	

Nota: IMC menor que 18,5 foi utilizado com basal.

Tabela 4: Distribuição das crianças de acordo com a idade em anos. Santo André – São Paulo – Brasil, 2004-2005.

Idade da criança	Casos		Controles	
	Nº	%	Nº	%
menor que 1	3	0,75	2	0,50
entre 1 e 2	61	15,25	100	25,00
entre 2 e 3	108	27,00	107	26,75
entre 3 e 4	152	38,00	115	28,75
entre 4 e 5	76	19,00	76	19,00
Total	400	100,00	400	100,00

4.3 Análises descritivas e univariadas

A variável IMC, quando comparada entre os dois grupos de mães, aparentemente, não apresenta diferença quanto a seus valores descritivos. Essa observação pode ser confirmada na Tabela 3, que contém as estatísticas descritivas. O valor máximo é maior para o grupo controle e, além disso, o IMC médio é ligeiramente superior para este grupo.

No Quadro 1, observa-se a predominância dos casos de fissura tipo palatina (34,3%), seguido dos de fissura lábio-palatal unilateral (23,2%), fissura labial bilateral (19,3%) e fissura labial unilateral (18,7%).

Avalia-se, a seguir, a influência da Raça em más-formações do tubo neural.

Observou-se a diferença existente entre os dois grupos, quanto à distribuição das raças. As mães negras e pardas juntas, acumulam um total de 46,2% dos casos com fissura, enquanto no grupo controle contribuem com 33,5% das mães pesquisadas. Analisando os dados da Tabela 5 nota-se que a raça branca parece proteger contra a ocorrência de fendas, seguida pela parda, negra e amarela.

Tabela 5: Nascimento de crianças com fissura de acordo com a raça/etnia da mãe. Santo André – São Paulo – Brasil, 2004-2005.

Variável	OR	P>z	[95% IC]	
Parda	1,811292	0,001	1,295394	2,532650
Negra	2,076316	0,001	1,348024	3,198082
Amarela	2,085781	0,006	1,235627	3,520872

Nota: raça branca foi utilizada como basal.

Também na Tabela 1, observa-se que cerca de 80% das mães, em ambos os grupos, possuem nível de instrução até o ensino médio. Além disso, O IMC médio é menor para o grupo de mães de crianças com fissuras, para todos os níveis de escolaridade. Em relação às mães com ensino superior, observamos que a proporção de “obesas” para o grupo sem fissura é quase o dobro para o grupo com fissura.

A proporção de mães que usaram algum medicamento durante a gestação é praticamente a mesma para os dois grupos. A distribuição da variável ingestão de ácido fólico também é semelhante para os dois grupos. Aproximadamente 61% das mães de ambos os grupos tomou ácido fólico (Tabela 2).

Na tabela 1, nota-se que as mães são mais jovens no grupo com fissura. As mães do grupo sem fissura possuem IMC médio ligeiramente superior para todas as faixas etárias, mas a diferença não é estatisticamente significativa. Ocorre um aumento na proporção de mães com IMC acima de 25 conforme a faixa etária aumenta, mas o grupo com fissura apresenta uma proporção menor para IMC superior a 25, quando comparado ao grupo sem fissura.

Não há evidências no presente estudo de que o fumo esteja associado à presença de fissuras. A distribuição das mães entre as categorias fumante e não-fumante é praticamente igual para os dois grupos, com uma proporção um pouco maior de mães fumantes entre os controles (Tabela 2).

Quando comparam-se as mulheres quanto ao uso de álcool ou drogas no primeiro trimestre de gestação (tabela 2), percebe-se que a proporção das que relatam uso é maior entre os casos que entre os controles e a diferença entre os grupos é estatisticamente significativa (Tabela 6).

Tabela 6: Uso de álcool/drogas associado ao nascimento de crianças com fissura. Santo André – São Paulo – Brasil, 2004-2005.

Variável	OR	P>z	[95% IC]	
Álcool/drogas	1,520494	0,026	1,05098	2,199759

Quando associa-se o uso de álcool ou drogas com a idade materna, nota-se que o consumo foi menor entre as mulheres mais velhas.

As mães que possuem história de má-formação na família têm mais chance de terem filhos com fissura (Tabela 7).

O fator genético, isto é, a história familiar, parece ser uma característica de grande influência na presença ou não de fissuras. Na Tabela 2, pode-se observar que 52,7% dos casos possuem história de má-formação, enquanto isto ocorre em apenas 25,7% dos controles.

Tabela 7: Associação entre história de má-formação familiar e fissura. Santo André – São Paulo – Brasil, 2004-2005.

Variável	OR	P>z	[95% IC]	
Má-formação 2	3,921498	0,000	2,870784	5,356776
Má-formação 3	3,234483	0,000	1,956666	5,346789

- má-formação 1 – sim
- má-formação 2 – não
- má-formação 3 – não sei

Nota: presença de história de má-formação familiar foi utilizada como basal.

4.4 Análise múltipla

Na tabela 8, visualiza-se todas as variáveis maternas que fizeram parte da análise múltipla. Esta tabela ajustada apresenta os resultados não “viesados”.

Tabela 8: Variáveis principais e de ajuste. Santo André – São Paulo – Brasil, 2004-2005.

Variáveis	ORbruta (IC 95%)	P*
IMC**	0,96 (0,91-1,00)	0,061
Álcool/drogas***	1,69 (1,12-2,54)	0,012
Escolaridade 2°	0,59 (0,41-0,83)	0,003
Escolaridade 3°	0,55 (0,34-0,88)	0,013
Parda	1,47 (1,02-2,12)	0,039
Negra	1,86 (1,16-2,98)	0,010
Amarela	2,24 (1,28-3,93)	0,005
Idade da mãe**	0,97 (0,95-1,01)	0,188
Má-formação 2	3,82 (2,76-5,28)	0,000
Má-formação 3	2,99 (1,77-5,04)	0,000

* nível descritivo do teste

** as variáveis IMC e idade da mãe foram aqui utilizadas como contínuas

*** refere-se ao uso no primeiro trimestre de gestação

Nota: mulheres brancas, com escolaridade 1° grau e com história de má-formação familiar correspondem aos valores basais.

Dentre as variáveis de confusa, chamam a atenção os resultados obtidos com a raça, sendo a raça branca a que apresenta menor associação seguida pela parda, pela negra e finalmente pela amarela; e a presença de história de má-formação familiar.

Tabela 9: Variáveis principais. Santo André – São Paulo – Brasil , 2004-2005.

Variáveis	ORbruta (IC 95%)	P*
IMC	0,96 (0,92-1,00)	0,050
Álcool/drogas***	1,52 (1,05-2,20)	0,027

* nível descritivo do teste

5. DISCUSSÃO

As fendas labiais e/ou palatinas têm sido objeto de estudo por serem uma das má-formações com maior incidência na população, ocorrem em média em 1 a cada 700 nascidos vivos no Brasil, e também apresentam ocorrência semelhante em outros países^{16,46}.

Trata-se de uma má-formação que envolve um complexo mecanismo de desenvolvimento, onde múltiplos fatores podem interferir, sejam eles endógenos ou exógenos^{9,13,43}.

Shaw e col. (1996) citam a obesidade materna, que é medida através do cálculo do **IMC** como sendo um importante fator de risco para o nascimento de crianças com defeitos do tubo neural^{71,72,73}.

Vários outros autores como Moore e col (2000)⁵⁴, Hotizel (1986)²⁶, Nalye (1990)⁵⁶ e Werler e col. (1996)⁸³, também publicaram estudos que sugerem a interferência da obesidade materna nos mecanismos que levam ao incompleto fechamento do tubo neural.

Natsume e col.⁵⁷ (1998) não encontraram associação entre obesidade pré-gestacional e nascimento de crianças com fendas, resultado semelhante ao encontrado por M.Wald e col.⁴⁸ em 1981.

No presente estudo, dentre as 800 mulheres entrevistadas, apenas 16,00% das do grupo controle e 13,25% das que faziam parte dos casos apresentaram índice de massa corporal maior que 25. Quando foram aplicados os testes estatísticos, o IMC maior sempre atuou como fator de proteção para o nascimento de crianças com fendas, independentemente da associação com qualquer outra variável, isto é, as mulheres obesas não apresentaram maior risco de ter crianças com fendas do que as não obesas.

É preciso salientar, que o peso das mulheres foi auto informado, como ocorre na maioria dos estudos internacionais, e referiu-se ao peso antes da gestação. O peso não pôde ser conferido no cartão de pré-natal, pois as mulheres foram entrevistadas nos locais onde seus filhos recebiam atendimento e, portanto, não estavam com os seus cartões de pré-natal em mãos. Além disso, encontrou-se poucas mulheres obesas (IMC>29) tanto entre os casos como entre os controles. A maioria dos estudos que encontra associação positiva entre

obesidade e nascimento de crianças com fendas referem-se a valores de IMC maiores que 29. Neste estudo apenas 8 (0,02%) mulheres encontravam-se neste patamar, 5 (0,012) entre os controles e 3 (0,008%) entre os casos.

A relação entre **uso de álcool e drogas** durante a gestação e nascimentos de crianças com más-formações tem sido objeto de estudo de muitos pesquisadores ^{40,47,49,53,63,77}.

Parece unanimidade entre os autores, que o álcool e as drogas ilícitas são importantes fatores teratogênicos, e sua ação está relacionada com o tipo, a quantidade e a idade gestacional em que ocorreu o uso.

Al - Motabagani e Mohamed (2005)³ relataram a influência do álcool e da cocaína em ratos. Concluíram que houve um aumento significativo no número de ratos com má – formações entre as cobaias que receberam álcool ou cocaína no início da gestação. Este número foi ainda maior quando as cobaias foram expostas ao álcool e à cocaína simultaneamente.

Rubin e col. (2004)⁶⁷ realizaram um estudo laboratorial para demonstrar como o álcool age no surgimento das deformidades. De acordo com estes autores, o etanol presente no álcool, inibe o ciclo da insulina através da sua ligação com os receptores da tirosinaquinase, levando a uma deficiência na multiplicação celular que ocasiona as más-formações.

Montgomery e col. (2006)⁵³ encontraram resultados semelhantes quando testaram o uso de drogas ilícitas e o surgimento das más-formações.

Martinez e Frias (1999)⁴⁷ estudaram o risco de defeitos congênitos associados ao uso de drogas durante a gestação na cidade de Barcelona, na Espanha, e classificam o seu uso como um importante fator de risco.

Em estudo semelhante realizado nos Estados Unidos, McGinnis e Foege (1998)⁴⁶ analisaram a mortalidade e a morbidade atribuídas ao uso de drogas e concluíram que as drogas apresentam um grande potencial teratogênico quando utilizadas no início da gestação.

Entre as 800 mulheres pesquisadas em Santo André notou-se que 82 (20,50%) delas entre os casos e 58 (14,50%) entre os controles relataram ter feito uso de álcool ou drogas nos primeiros três meses de gestação. É importante salientar que a pergunta foi feita de maneira genérica, sem especificar o tipo e a quantidade de droga ou álcool ingerida, levou-

se em consideração apenas o período de gestação em que ocorreu o uso, foram incluídas apenas as respostas referentes ao primeiro trimestre de gestação.

Quando testou-se estes dados concluiu-se que existe uma diferença estatisticamente significativa entre eles, o que sugere que o uso destas substâncias pode ser um fator de risco. A partir da análise destes resultados, medidas preventivas devem ser tomadas orientando-se as mulheres no momento da realização do pré-natal.

Quanto comparou-se as mulheres pesquisadas quanto ao grau de **escolaridade**, pôde-se notar uma uniformidade entre os casos e os controles porém, há um número ligeiramente menor de mulheres com terceiro grau entre os casos. Esta observação talvez possa ser explicada com base no nível sócio-econômico das entrevistadas. As mulheres com melhores condições sociais, provavelmente, buscam atendimento em instituições privadas quando têm filhos com a má-formação estudada ⁷⁹.

Não há relatos na literatura quanto à influência do nível de escolaridade materna no nascimento de crianças com fendas labiais e/ou palatinas. Alguns estudos ^{9,79} relatam apenas que pessoas com menor nível de escolaridade estão mais sujeitas ao nascimento de crianças com más-formações, pois são menos informadas em relação aos possíveis fatores de risco, podem ter uma alimentação menos saudável, não utilizar vitaminas ou ácido fólico e estarem mais expostas a agentes teratogênicos.

Ao se analisar a **idade materna**, notou-se que não há relação entre esta e a presença de más-formações ³⁵.

Ketterlinus e col. (1990) ³⁵ relatam maior ocorrência de más-formações fetais e partos prematuros entre os recém-nascidos de mães muito jovens. Este fato não foi observado neste estudo.

Discute-se muito a respeito da eficácia do uso do **ácido fólico** na prevenção de doenças do tubo neural, neste aspecto vários fatores devem ser considerados.

O ácido fólico, para ser eficaz, precisa ser administrado em um período em que a maioria das mulheres desconhecem que estão grávidas, porque ele atua nas primeiras semanas de formação do embrião. Para que sua ação seja realmente eficaz, deveria ser administrado antes da ocorrência da fecundação, quando a mulher decide que quer engravidar o que só seria possível quando a gravidez é planejada ²⁸.

De acordo com Joel, Wyatt, Vermeulen, Méier e Cole (2005)³⁰, desde 1997 é lei no Canadá que a farinha de trigo refinada seja fortificada com ácido fólico pois, desta maneira, todas as mulheres teriam a quantidade necessária desta vitamina no organismo quando engravidassem evitando sua administração tardia ou incorreta. Após a implantação desta medida, verificou-se considerável diminuição nos casos de incompleto fechamento do tubo neural e um aumento na concentração de ácido fólico no sangue materno. Ainda de acordo com estes autores, as mulheres obesas alimentam-se com maior quantidade de farinha de trigo refinada, de modo que receberiam uma maior quantidade de ácido fólico auxiliando na prevenção das más-formações de tubo neural relacionadas à obesidade materna.

Existem muitos alimentos ricos em folatos, que também podem atuar na prevenção das fendas causadas pelo incompleto fechamento do tubo neural, para saber a ação exata da suplementação com ácido fólico, precisa-se ter conhecimento do tipo de alimentação materna nos meses que antecedem a gestação²⁸.

Muitas vezes, o ácido fólico é recomendado pelos obstetras que cuidam do pré-natal, porém a gestante não o utiliza corretamente por questões econômicas ou pessoais.

Por último, existem muitos mecanismos envolvidos no processo de absorção e metabolização do ácido fólico, e este processo pode ocorrer de forma diferente entre as mulheres, dependendo de fatores como peso, altura, problemas de saúde, estilo de vida.

Um grande número de autores^{28,44,57,70,72} recomendam a administração de ácido fólico nos três primeiros meses de gestação e, relatam em seus estudos, uma diminuição significativa no nascimento de crianças com fendas entre as mulheres que fizeram uso correto desta prescrição.

No presente estudo não se notou diferenças estatisticamente significantes em relação ao uso de ácido fólico entre as mães de crianças normais e as mães de crianças com fendas, em ambos os grupos a maior parte das mulheres relata ter feito uso deste.

Quando comparam-se os resultados obtidos nesta pesquisa em relação ao **fumo**, pode-se notar uma homogeneidade entre as mulheres, elas são a minoria em ambos os grupos, mas estão em número um pouco maior entre os casos porém, está diferença não apresentou resultados significantes.

Ericson, e Westerholm (1979)¹⁸ fazem parte de um grupo de autores^{36,37,85} que apontam o fumo como um fator de risco para o nascimento de crianças com fendas labiais e palatinas. Estes autores são a maioria e acreditam que os componentes químicos presentes no cigarro funcionam como um fator teratogênico para grande parte das más-formações existentes e também para as fendas.

Källén (1997)³² relata que o cigarro é um possível fator protetor no desenvolvimento das fendas. O autor relata um menor número de nascimentos de crianças com fendas entre as mulheres fumantes, isto pode estar relacionado ao fato de que a ocorrência de abortos entre as fumantes é maior e talvez por isso o número de crianças nascidos com a deformidade seja menor, seria necessário saber se os fetos abortados eram normais ou não.

Em relação ao **uso de medicamentos** no primeiro trimestre de gestação, as mulheres foram divididas em três grupos distintos: as que fizeram uso, as que não fizeram e as que não sabiam se fizeram uso ou não. Os números encontrados também foram semelhantes entre os casos e os controles.

Estes achados estão de acordo com o encontrado na literatura com relação à maioria dos analgésicos, antiinflamatórios e antibióticos^{15,20,38,64,66,68}.

Ney e col. (1990)⁵⁸ descrevem a ocorrência de maior número de más-formações entre os crianças cujas mães fizeram uso de antidepressivos e ansiolíticos.

De acordo com Davis e Dobbling (2005) as más-formações são fortemente influenciadas por fatores genéticos e hereditários sendo a **raça** um destes fatores.

Os autores realizaram um importante estudo epidemiológico nos Estados Unidos, entre os anos de 1995 e 2002, onde compararam o índice de nascimento de crianças com incompleto fechamento do tubo neural entre as raças. As participantes do estudo foram divididas em hispânicas, não hispânicas brancas e não hispânicas negras. Foram estudados 4.468 casos de crianças com espinha bífida e 2.625 casos de anencefalia. Concluíram que as más-formações foram mais freqüentes nas participantes hispânicas, seguidas pelas não hispânicas brancas e finalmente pelas não hispânicas negras.

Feuchtbaum e col. (1999)¹⁹ realizaram um estudo semelhante na Califórnia, entre os anos de 1990 e 1994, onde compararam o nascimento de crianças com incompleto fechamento do tubo neural entre as mulheres americanas brancas, as americanas negras, as hispânicas e as asiáticas. Descreveram que as mulheres hispânicas apresentam 45% mais

probabilidade de terem crianças com a má-formação estudada que as demais mulheres. A probabilidade diminui gradativamente entre as mulheres brancas, as negras e por fim as asiáticas.

No presente estudo encontrou-se uma diferença estatisticamente significativa entre as raças quanto ao nascimento de crianças com fendas. As mulheres brancas têm menos filhos acometidos pela má-formação que as demais, vindo em seguida as pardas, as negras e as amarelas.

O fato de a raça amarela ser a mais suscetível ao nascimento de crianças com fendas precisa ser confirmado em outros trabalhos, pois, o número de participantes deste estudo pertencentes a esta raça foi pequeno quando comparado às demais. Este resultado também pode ser devido ao fato de as mulheres asiáticas procurarem mais atendimento especializado que as demais ou estar relacionado a questões sócio-econômicas.

Dentre todas as variáveis pesquisadas neste estudo, a que apresentou maior associação com o nascimento de crianças com fendas foi a **história de má-formação** na família da mãe ou do pai da criança.

Chama a atenção o fato de não ter havido nenhum relato de deficiência congênita nos próprios pais.

Como não era objetivo inicial da pesquisa obter informações detalhadas sobre as má-formações familiares, a pergunta foi feita de modo genérico. Os achados mostraram ser esta uma associação importante, desta maneira, sugere-se que em estudos futuros esta informação seja obtida de modo detalhado.

Wong e Hagg (2004)⁸⁵ publicaram um estudo sobre a etiologia das fendas orofaciais.

Estes autores creditam a ocorrência destas deformidades às mutações que ocorrem nos genes durante o processo de desenvolvimento embrionário^{51,61}.

Reddy (2005)⁶¹ e Merrit (2005)⁵¹ em estudos a respeito dos fatores etiológicos das fendas palatinas acreditam que a presença de má-formações, sejam elas fendas ou qualquer outro tipo, na família de um dos pais da criança seja o fator considerado de maior risco para o nascimento de crianças com deformidades. Os autores acreditam que isso se deva a uma alteração na ligação entre uma das proteínas de ligação do Ciclo de Krebs e as proteínas quinases dependentes do AMP cíclico.

De acordo com Turhani e col. (2005)⁷⁸ ocorre uma mutação genética em alguns cromossomos dos pacientes com fendas. Eles analisaram 25 casos e 25 controles, através do DNA extraído do sangue dos participantes da pesquisa e concluíram que ocorreu uma mutação genética nos cromossomos 2-14 CLPTM1 e 1-6 PVL1.

Apesar de não ter sido observada associação entre IMC >25 e presença de má-formações do tubo neural, encontrou-se resultados significativos em relação ao uso de álcool ou drogas e em relação à raça, que devem ser considerados no momento em que se analisam os fatores de risco para o surgimento das fendas lábio-palatinas.

Vale salientar que novos estudos devem ser realizados na tentativa de reforçar os resultados alcançados e na busca de novos conhecimentos.

6. CONCLUSÕES

O aumento do IMC não está relacionado com o nascimento de crianças com fendas lábio-palatinas neste estudo. Este resultado pode ser devido ao pequeno número de mulheres obesas participantes.

A raça da mãe apresenta associação com o nascimento de crianças com fendas. A raça branca é a que apresenta menor risco, a parda e a negra apresentam, respectivamente, riscos um pouco maiores e a raça amarela é a que tem a associação mais forte.

O uso de álcool e/ou drogas nos primeiros três meses de gestação está associado ao nascimento de crianças com fendas.

A presença de má-formação congênita na família de um dos pais da criança é o fator de maior associação com a deformidade estudada. O risco aumenta em 3,6 vezes quando existe história de má-formação familiar.

As outras variáveis maternas estudadas, que foram, escolaridade, idade da mãe, uso de ácido fólico, uso de medicamentos e tabagismo não apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos pesquisados.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aberg A, Westbom L, Kallen B. Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes. *Early Hum Dev.* 2001;61:85-95.
2. ABESO – Associação Brasileira de Estudos da Obesidade [homepage internet]. São Paulo; c2006.~[acesso em 20 de março de 2005]. Disponível em: <http://www.abeso.org.br/>
3. Al-motabagani MA; Mohamed AS. Congenital Malformations in mice induced by addiction to alcohol and cocaine. *East. Afr. Med. J.* 2005;82(8) 433-8.
4. Amador M, Bacallao J, Hermelo M, Fernandez R. Desnutrición e la obesidad. *Rev Cubana Med Trop* 1976; 28(3): 127-32.
5. Azevedo DV, Sampaio H. Deficiências nutricionais em obesos. *Rev Nutri* 2003; 16(3):273-280.
6. Barreto ML, Carmo EH. Mudanças em Padrões de Morbimortalidade: Conceitos e Métodos. In: Monteiro CA, ed. *Velhos e novos males da saúde no Brasil. A evolução do país e de suas doenças.* São Paulo: Hucitec-NUPENS-USP; 1995 pág. 17-30.
7. Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics* 1990;85:1-9.
8. Bellizi R, *A clinical Atlas.* 1st. Chicago, Quintessence, 1991.
9. Burdi, A. et. al., Etiology and pathogenesis of congenital cleft lip and palate, an NJDR state of the art report. *Teratology*, 6 : 255-68, 1972.
10. Bussad, W.O. e Morettin, P.A. *Estatística Básica.* 5^a ed. São Paulo: Editora Saraiva, 2002.

11. Canick, M. L., Cleft lip and palate: a review of embryology, pathologic anatomy, and etiology. *Plast reconstr. Surg*, 14: 30-46, 1954.
12. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders: overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992; 267:1244-1252.
13. Clark EB. Growth, morphogenesis and function: the dynamics of cardiac development. In: Moller JH, Neal WA, eds *Fetal, Neonatal and Infant Cardiac Disease*. New York: Appleton and Lange, 1990; 3-23.
14. Cnattingius S, Lambe M. Trends in smoking and overweight during pregnancy: Prevalence, risks of pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes. *Semin Perinatol*. 2002; 26:286-95.
15. Czeizel AE, Rockenbauer M. Population-based case-control study of teratogenic of corticosteroids. *Teratology* 1997; 56:35-340.
16. Das SK, Runnels RS, Smith JC, Cohly HH. Epidemiology of cleft lip and cleft palate in Mississippi. *South Med J* 1995;437:442.
17. Dean A, Coulombier D, Smith D. *Epi Info: A word-processing, database and statistics program for Public Health on IBM compatible microcomputers*. Atlanta, Center for Disease Control. 1995.
18. Ericson A, Källén B, Westerholm P. Cigarette smoking as an etiologic factor in cleft lip and palate. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:348-51.
19. Feuchtbaum LB e col.. Neural tube defects prevalence in California (1990-1994): eliciting patterns by type of defect and maternal race / ethnicity. *Genet Test*. 1999;3(3):265-72.
20. Fraser FC, Sajoo A. Teratogenic potential of corticosteroids in humans. *Teratology* 1995; 51:45-46.
21. Fraser FC, Warburton D. No association of emotional stress or vitamin supplement during pregnancy to cleft lip or palate in man. *Plast Reconstr Surg* 1964; 33:395-399.

22. Goss, A. N., Human palatal development in vitro. *Cleft Palate J.*, 12: 210-21, 1975.
23. Haddow JE, Kloza EM, Knight GJ, Smith DE. Relation between maternal weight and serum Alpha-fetoprotein concentration during the second trimester. *Clin Chem* 1981; 27: 133-134.
24. Haddow JE, Palomaki GF. Is maternal obesity a risk factor for open neural tube defects? *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:245-6.
25. Harrison, R. G., *Embriologia clínica*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1980. 229p.
26. Hotizel D, Houillon, C. Suboptimal nutritional status in obesity. *Bibl Nutr Dieta*, 10:120-25, 1998..
27. Istvan J. Stress, anxiety, and birth outcomes: a critical review of the evidence. *Psychol Bull* 1986; 100:331-348.
28. Itikala PR, Watkins ML, Mulinare J, Moore CA, Liu Y. Maternal multivitamin use and orofacial clefts in offspring. *Teratology* 2001;63:79-86.
29. Janssen PA, Rothman I, Schwartz SM. Congenital malformations in newborns of women with established and gestational diabetes in Washington State, 1984-1991. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1996;10:52-63.
30. Joel G. Ray, MD, MSc, Philip R. Wyatt, MD, PhD, Marian J. Vermeulen, BScN, MHSc, Chris Meir, BSc, and David E.C. Cole, MD, PhD. Vol. 105, No. 2, February 2005. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*. Published by Lippincott Williams & Wilkins.
31. Junqueira, L. C. U. & Zago, D., *Embriologia médica e comparada*. 3ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1982. 191p.
32. Källén K. Maternal smoking and orofacial clefts. *Cleft Palate J* 1997; 34:11-16.

33. Källén K. Maternal smoking, body mass index and neural tube defects. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 1103-11.
34. Keels MA. The role of cigarette smoking during pregnancy in the etiology of cleft lip with or without cleft palate. PhD dissertation. Chapel Hill, NC: University of Carolina at Chapel Hill, 1999.
35. Ketterlinus RD, Henderson SH, Lamb ME. Maternal age, sociodemographics, prenatal health and behavior: influences on neonatal risk status. *J. Adolesc Health Care*. 1990; 11:423-31.
36. Khoury MJ, Gomes-Farias M, Mulinare J. Does maternal cigarette smoking during pregnancy cause cleft lip and palate in offspring? *Am J Dis Child* 1989;143:333-7.
37. Khoury MJ, Weinstein A, Panny S, et al.. Maternal cigarette smoking and oral clefts: a population-based study. *Am J Public Health* 1987;77:623-5.
38. Kopelman PG, Grossman A, Lavender P, Besser GM, Ress LH, Coy D. The cortisol response to corticotrophin releasing factor is blunted in obesity. *Clin Endocrinol* 1988; 28:15-18.
39. Kraus, B.S., et. al., Atlas of developmental anatomy of the face. New York: Hoeber Med. Div., Harper & Row, 1966.
40. Kullander S, Kallen B. A prospective study of drugs and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1976; 55:221-224. Langman, J., *Embriologia médica*. 3ed São Paulo, Ateneu, 1977. 366p.
41. Lasky T, Stolley PD. Selección de casos y controles. *Bol Oficina Sanit Panam* 1996; 120(5).
42. Laumon B, Martin JL, Bertucat I, Verney MP, Robert E. Exposure to organic solvents during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Reprod Toxicol* 1996; 10:15-19.

43. Lippman A, Mackenzie SG. What is “recall bias” and does it exist ? In: Marois M, ed Prevention of Physical and Mental Congenital Defects. New York: Alan R. Liss, 1985; 205-209.
44. Loffredo LC, Souza JM, Freitas JÁ, Mossey PA. Oral clefts and vitamin supplementation. Cleft Palate Craniofac J 2001;38:76-83.
45. Loffredo, LC. Fissuras Lábio-Palatais: Estudo Caso-Controlado de Fatores de Risco. São Paulo. Tese (Doutorado). Faculdade de Saúde Pública – USP, 1990.
46. Lofredo LC, Souza JMP, Yunes J, Freitas JAS, Spiri WC. Fissuras lábio-palatais - estudo caso-controlado. Rev Saúde Pública 1994; 28(3):213-7.
47. Martinez-Frias ML. Análises del riesgo de defectos congénitos debidos a la ingesta de drogas durante el embarazo. Med Clin (Barc) 1999 112(2):41-4
48. M. Wald, Cuckle H, Borehan J, Terzian E, Redman C. The effect of maternal weight on maternal serum alpha-fetoprotein levels. Br J Obstet Gynaecol. 1981;88:1094-1096.
49. MC Ginnis JM; Foege WH, Mortality and morbidity attributable to use of addictive substances in the US. Proc. Assoc. am Physicians 111(2):109-18; 1998.
50. Medronho R.A. Epidemiologia. São Paulo: Atheneu; 2002.
51. Merritt L. Understanding the embryology and genetics of cleft lip and palate. Adv neonatal care. 2005 5(2):64-71.
52. Montenegro MA, Palomino H., Palomino HM. The influence of earthquake-induced stress on human facial clefting and its simulation in mice. Arch Oral Biol 1995; 40:33-77. Bibliographic Links.
53. Montgomery D. e col. Testing for fetal exposure to illicit drugs using umbilical cord tissue meconium. J. Perinatal; 2006 26(1) 11-4.

54. Moore KL, Singer MR, Bradlee ML, Rothman KJ, Milunsky A. A prospective study of the risk of congenital defects associated with maternal obesity and diabetes mellitus. *Epidemiology* 2000;11:689-694.
55. Moore KL., *Embriologia básica*. Rio de Janeiro, Interamericana, 1974. 244p.
56. Nalye R. Maternal body weight and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr*
57. Natsume N, Kawai T, Ogi N, Yoshida W. Maternal risk factors in cleft lip and palate study: case control study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998;38:23-25.
58. Ney JA, Dooley SL, Keith LG, Chasnoff IJ, Socol ML. The prevalence of substance abuse in patients with suspected preterm labor. *Am J. Obstet Gynecol.* 1990; 162:1562-5.
59. Patten, B.M., *Embriologia humana*. 5ed. Buenos Aires, el Ateneo, 1969. 678p.
60. Quetelet A. *Antropométrie ou mesure des différentes facultés de l'homme*. Bruxelles: C. Muquarddt; 1870.
61. Reddy CS. Alterations in protein Kinase A signalling and cleft palate: A review *Hum Esp Toxicol.* 2005 24(5) 235-42.
62. Robert E, Francannet C, Shaw G. Neural tube defects and maternal weight reduction in early pregnancy. *Reproduct Toxicol* 1995; 9: 57-59
63. Robert E, Vollset SE, Botto L, Lancaster PAL, Merlob P, Cocchi G, Ashizawa M, Sakamoto S, Orioli I. Malformation surveillance and maternal drug exposure: the MADRE project. *Risk Safety Med* 1994; 6:78-118.
64. Rodriguez-Pinilla E, Martinez-Frias ML. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Teratology* 1998; 58:2-5.
65. Rosa FW. Does ketosis cause neural tube defects? *Teratol* 2002; 7:476.

66.Rowland J.M., Hendrieckx AG. Corticosteroid teratogenicity. *Adv Vet Sci Comp Méd* 1983; 27:99-128.

67.Rubin R; Harrison R; Chen XF; Corzitotto J; Holk JB; Hallak H. Inhibition of insulin-like growth factor I receptor tyrosine Kinase by ethanol. *Biochem Pharmacol* 2004 68 (10) 2009-17.

68.Schatz M, Patterson R, Zeitz S, O'Rourke J, Melam H. Corticosteroid therapy for the pregnant asthmatic patient. *JAMA* 1975; 233:804-807.

69.Schlesselman, J.J. *Case-Control Studies: Design, Conduct, Analysis*. New York, Oxford. University Press. (Monographs in Epidemiology and Biostatistics), 1982.

70.Schubert J, Schimidt R, Syska E. B group vitamins and cleft lip and cleft palate. *Oral Maxillofac Surg* 2002; 31: 410-413.

71.Shaw GM, Vellie E, Schaffer D. Risk of neural tube defect – Affected pregnancies among obese women. *JAMA* 1996; 275:1093-1096.

72.Shaw GM, Lammer EJ, Wasserman CR, O'Malley CD, Tolarova MM. Risks of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid preconceptionally. *Lancet* 1995; 346:393-396.

73.Shaw GM, Volle EM, Schaffer D. Risk of neural tube defect affected pregnancies among obese women. *JAMA* 1996;14:1093-6.

74.Sicher H, Tandler J. *Anatomia para dentistas*. São Paulo: Atheneu;1981.

75.Sicher H. & Tander, J., *Anatomia para dentistas: traduzido por Milton Picosse*, São Paulo. Ateneu, 1981, p50-51.

76.Silva OG, Ferrari FM. *Fissuras lábio-palatais: considerações embriológicas*. Bauru: Hospital de pesquisa e reabilitação de lesões lábio-palatais USP; 1990.

77.Strean LP, Peer LA. Stress as na etiologic factor in the deve lopment of cleft palate. *Plastic Reconstr Surg* 1956; 18:1-8.

78.Tanaka AC.Obesidade e gravidez. São Paulo; 1980. [Dissertação para obtenção do título de mestre – Faculdade de Saúde Pública da USP].

79.Turhani D; Item CB; Watzinger E; Sinko K; Watzinger F; Lauer G; Eruers R. Mutation analysis of CLPTM 1 and PURL 1 genes in patients with non-syndromic clefts of lip, alveolus and palate. J. Craniomaxillofac Surg; 2005, 33(5) 301-6.

80.Wadhwa PD, Dunkel-Schetter C, Checz-DeMet A, Porto M, Sandman CA. Prenatal psychosocial factors and the neuroendocrine axis in human pregnancy. Psychosom Med 1996; 58:432-446.

81.Waller DK, Mills JL. Are obese women at higher risk for producing malformed offspring? Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 541-8.

82.Watkins M, Seanlon K, Mulinare J, e col.. Maternal obesity and risk for birth defects. Pediatrics 2003;111:1152-1158.

83.Werler MM, Louik C. Shapiro S, e col.. Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects. JAMA 1996;14:1089-92.

84.Willians LJ; Rasmussen AS; Flores A; Kirby RS; Edmond L.D. Decline in prevalence of spina bífida and anencephaly by race / ethnicity; 1995-2002. Pediatrics 2005; 116(3): 580-6.

85.Wong FK; Hagg U. Na update on the aetiology of orofacial clefts. Hong Kong Med J. 2004 10(5) 331-6.

8. ANEXOS

ANEXO 1

Declaração de Concordância

Eu, Christiano Giácomo Carneiro diretor clínico responsável pelo Fruncaf – Fundação para o Estudo e Tratamento das Deformidades Craniofaciais, pertencente ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo, declaro estar de acordo com a realização da coleta de dados para a pesquisa: Obesidade pré-gestacional e o nascimento de crianças com fendas lábio-palatinas: uma questão para a Saúde Pública , nesta instituição, desde que a pesquisadora seja acompanhada por um (a) funcionário (a).

Sem mais,

Atenciosamente,

Dr. Chistiano Giácomo Carneiro
Diretor Clínico

ANEXO 2

Declaração de Concordância

Eu, Nivaldo Carneiro Jr., secretário adjunto da Secretaria Municipal de Saúde, declaro estar de acordo com a realização da coleta de dados para a pesquisa: Obesidade pré-gestacional e nascimento de crianças com fendas lábio-palatinas: uma questão para a Saúde Pública, nos Postos de Saúde da Cidade de Santo André desde que sejam divulgados relatórios com os resultados encontrados para as unidades de saúde desta cidade.

Sem mais,

Atenciosamente,

Nivaldo Carneiro Jr.
Secretário Adjunto da Secretaria
Municipal de Saúde

ANEXO 3

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, a senhora:

Portadora da cédula de identidade número:

Residente à rua:

número:

Bairro:

cidade:

Número de telefone:

Devidamente orientada pela pesquisadora e pelo(a) funcionário(a) da instituição onde está sendo realizada a pesquisa, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetida e afirmando não restar quaisquer dúvidas a respeito do explicado, firma seu **Consentimento Livre e Esclarecido** concordando em participar da pesquisa :

Obesidade e nascimento de crianças com fendas lábio-palatinas.

Fica claro que a participante da pesquisa ou seu representante legal, pode a qualquer momento retirar seu **Consentimento Livre e Esclarecido** e deixar de participar desta pesquisa.

A participante está ciente de que todas as informações prestadas tornaram-se confidenciais e serão guardadas por força de sigilo profissional .

Por estarem de acordo assinam o presente termo.

Santo André,.....de.....de 200.....

Nome da participante:.....

Assinatura :.....

Pesquisadora Responsável: Adriana Teixeira Rodrigues

Orientadora Responsável: Ana Cristina D'Andretta Tanaka

Para qualquer dúvida coloco-me a inteira disposição pelo telefone: 4124-8645

ANEXO 5

Formulário

1 - Dados da mãe:

Nome:.....

Endereço:.....

Cidade: Estado :

Telefone:.....

Data de nascimento da mãe :.....

Grau de escolaridade:.....

Raça:.....

Altura :..... Peso antes da gestação:.....

Ocorreu perda de peso no início da gestação?

Sim Quantos quilos?..... Não Não sei

Número de gestações :

Tipo de atividade profissional no 1º trimestre de gestação:.....

Há casos de má formação congênita na família ou nos pais ?

Sim Não Não sei

É diabética ou teve diabetes gestacional ?

Sim Não Não sei

É fumante ?

Sim Quantos cigarros por dia ? Não

Fez uso de álcool ou drogas no início da gestação?

Sim Que tipo?..... Não

Fez uso de medicamentos no 1º trimestre de gestação ?

Sim Qual?..... Não Não sei

Fez uso de ácido fólico no 1º trimestre de gestação ?

Sim Não Não sei

2 – Dados da criança:

Nome:.....

Data de nascimento da criança:.....

Peso ao nascer:..... Idade gestacional:.....

É portador fissura? Não **Controles**

Sim **Casos**

Tipo de fissura:

Labial: Sim Unilateral
Bilateral Não
Mediana

Palatina: Sim Não

Tem algum outro tipo de anomalia ? Sim Não

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)