

Análise Clínica e Epidemiológica de Fissuras Labial e Palatina Associadas a outras Dismorfias no município de Campos dos Goytacazes

Clinical and Epidemiological Analysis of Labial and Palatin Fissures associated with other Dismorphies in the municipality of Campos dos goytacazes

João Marcos Marcelino Chaves Ribeiro¹, João Paulo Chevrant Latini de Almeida¹, Wellington dos Santos Ferreira Júnior¹, Marcelo Paula Coutinho², Igor Leal Pena³

¹ Acadêmicos da Faculdade de Medicina de Campos, Rio de Janeiro, Brasil

² Graduação em Medicina pelo Centro Universitário Serra dos Órgãos, Mestrado em Clínica Médica-Saúde da Criança e do Adolescente pela UFRJ, Aperfeiçoamento em Treinamento Profissional em Citogenética e Educação continuada – Genética Clínica pela UFRJ,

Aperfeiçoamento em Training in Neurofibromatosis pela Children's Hospital Boston, CHB, Estados Unidos, Coordenador do Serviço de Genética de Campos, CEO da empresa Datagenno Interactive Research e Investigador principal do Projeto RimFabryBrasil e do Estudo SMD Detect, Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro, Brasil

³ Graduação em Enfermagem pela Universidade Estácio de Sá, Professor de Medicina de Família e Comunidade na Faculdade de Medicina de Campos e Enfermeiro responsável pelo serviço de Vigilância Epidemiológica do Hospital Escola Álvaro Alvim, Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro, Brasil

Centro de Referência e Tratamento da Criança e do Adolescente 2 (CRTCA-2)

João Marcos Marcelino Chaves Ribeiro. Avenida Gilberto Cardoso 60, Parque Califórnia, Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil. Tel: (22) 997296689. E-mail: joaomarcossribeiro@hotmail.com

RESUMO

A fenda ou fissura labial e palatina (FL/P) é uma malformação congênita, provocada pela falta de fusão do palato, que resulta em uma aparência facial anormal e defeitos na fala sendo incluída entre as anomalias craniofaciais mais comuns e estudadas por essa pesquisa. **Objetivo:** analisar a associação de dismorfias genéticas no processo de Sequência do Lábio e Fenda Palatina nos pacientes atendidos no serviço de genética de Campos dos Goytacazes por meio de dados epidemiológicos. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional, documental e transversal com avaliação de uma amostra de pacientes atendidos no CRTCA-2- Serviço de Genética utilizando prontuário descritos no banco de dados Datagenno. **Resultados:** Houve uma prevalência de 1 caso a cada 91 pacientes atendidos, predominantemente no sexo feminino comparado ao masculino (61,64% *versus* 38,36%). Observa-se um aumento da incidência com 50% dos casos acontecidos entre os anos de 2013 a 2016. Somado a isso, é evidente a importância da história familiar e episódios de aborto espontâneo em 29,17% das mães verificadas. Além disso, verificou-se alteração no Apgar. Evidenciou-se também alterações congênitas relacionadas em 53,85% dos casos e alteração cromossômica em 87,5% dos submetidos à cariotipagem como o ganho no locus 22q11.2 característico da Síndrome Velocardiofacial.

ABSTRACT

The cleft lip and cleft palate (FL / P) is a congenital malformation, caused by a lack of fusion of the palate, resulting in an abnormal facial appearance and speech losses being included among the most common craniofacial anomalies studied by this research. **Objective:** Analyze an association of genetic dysmorphisms in the process of lip and cleft palate in patients treated at the genetic service of Campos dos Goytacazes by means of epidemiological data. **Methods:** This is an observational, documentary and cross-sectional study that evaluates a sample of patients served in CRTCA-2- Genetic Service using the medical record in the Datagenno database. **Results:** There was a prevalence of 1 case in 91 patients attended, predominantly in female compared to male (61.64% versus 38.36%). It was noticed an increase in incidence of 50% in cases occurring between 2013 and 2016. In addition, it evident the importance of family history and episodes of spontaneous abortion in 29.17% of mothers. Besides that, it was verified and Apgar alteration. There were also concomitants related in 53.85% of the cases and chromosomal changes in 87.5% of the subtopics to karyotyping as the gain in the 22q11.2 locus characteristic of the Velocardiofacial Syndrome.

1. INTRODUÇÃO

As fendas do lábio e do palato (FL/P) são anomalias craniofaciais comuns. Os defeitos são geralmente classificados de acordo com critérios do desenvolvimento, com fossa incisiva como ponto de referência. Essas fendas são especialmente conspícuas, porque resultam em uma aparência facial anormal e defeitos na fala¹, correspondendo a aproximadamente 65% de todas as malformações da região craniofacial².

A FL é resultado de uma alteração na migração do mesoderma quando o desenvolvimento dos arcos branquiais, mais especificamente, do processo frontal e processos maxilares, uni ou bilateralmente, ocorre em uma direção frontodorsal. AFP origina-se da falha da fusão das proeminências palatinas devido a uma migração vertical e/ou crescimento deficiente destas³.

As fissuras do tipo unilaterais costumam ser mais frequentes do que as bilaterais, com predomínio do lado esquerdo^{4,5}. No Brasil, ainda não é possível saber o número exato de fissurados, estima-se existirem cerca de 180.000 portadores, sendo a ocorrência da ordem de um para cada 650 nascimentos, e a mortalidade no primeiro ano de vida em torno de 35%^{6,7}.

As FL/P ocorrem em aproximadamente 70% dos indivíduos na forma não-sindrômica (FL/PNS), ou seja, sem associação com outras malformações e sem alterações comportamentais e/ou cognitivas. Os demais 30% estão associados a desordens mendelianas (autossômica dominante, autossômica recessiva ou ligada ao X), cromossômicas, teratogênicas ou condições esporádicas que incluem múltiplos defeitos congênitos^{8,9}. Alguns autores recomendam que pacientes portadores de fissuras labiais e/ou palatinas sejam examinados rotineiramente por um geneticista, visto que atualmente já existem mais de 250 síndromes associadas a esta condição^{10,11,12}.

Os primórdios da face começam a aparecer no início da quarta semana em torno do grande estomodeu primitivo. O desenvolvimento da face depende da influência indutora dos centros organizadores do prosencéfalo e do rombencéfalo.

Os cinco primórdios da face aparecem como saliências em torno do estomodeu são: uma saliência frontonasal, o par das saliências maxilares e o par das saliências mandibulares.

Os pares de saliências da face derivam do primeiro par de arcos faríngeos. As saliências são produzidas predominantemente pela proliferação de células da crista neural. A saliência frontonasal (SFN) circunda a parte ventrolateral do encéfalo anterior. A parte frontal da SFN forma a testa; a parte nasal da SFN forma o limite rostral do estomodeu, da boca primitiva e do nariz. As saliências maxilares pares formam os limites laterais do estomodeu, e o par de saliências mandibulares constitui o limite caudal da boca primitiva. Estas cinco saliências faciais são centros de crescimento ativo do mesênquima subjacente. A mandíbula e o lábio inferior são as primeiras partes da face a se formarem. Eles resultam da fusão das extremidades mediais das saliências mandibulares no plano mediano. Ao final da quarta semana, espessamentos ovalados bilaterais do ectoderma superficial (placóides nasais), os primórdios do nariz e das cavidades nasais, desenvolveram-se nas partes ínfero-laterais da SFN.

O mesênquima das margens dos placóides prolifera, produzindo elevações em forma de ferradura - saliências nasais mediais e laterais. A proliferação do mesênquima nas saliências maxilares faz com que estas aumentem de tamanho e cresçam medialmente em direção uma à outra e às saliências nasais. A migração medial das saliências maxilares desloca as saliências nasais mediais em direção ao plano mediano e uma em direção à outra. Entre a 7ª e a 10ª semana, as saliências nasais mediais fundem-se uma com a outra e com as saliências maxilares e nasais laterais.

A fusão destas saliências requer a desintegração dos epitélios superficiais, que estavam em contato. Isto resulta na mistura das células mesenquimais subjacentes. A fusão das saliências nasal medial e maxilar resulta na continuidade da maxila e do lábio e na separação das fossetas nasais do estomodeu. Quando as saliências nasais mediais se fundem, elas formam um segmento intermaxilar. O segmento intermaxilar dá origem: à parte central (filtro) do lábio superior, à parte pré-maxilar da maxila e a gengiva associada e ao palato primário.

Os lábios e as gengivas começam a se desenvolver quando o ectoderma forma um espessamento linear, a lâmina lábiogengival, dentro do mesênquima subjacente. Gradativamente, a maior parte desta lâmina degenera, deixando o sulco

labiogengival entre os lábios e a gengiva. O palato se desenvolve em dois estágios: O desenvolvimento do palato primário e o desenvolvimento do palato secundário. A palatogênese inicia-se no final da quinta semana; entretanto, o desenvolvimento do palato não se completa antes da 12ª semana. O período crítico do desenvolvimento do palato vai do final da sexta semana até o início da nona semana. No início da sexta semana, o palato primário - processo palatino mediano (segmento intermaxilar) - começa a se desenvolver. Inicialmente, este segmento, formado pela fusão das saliências nasais mediais, é uma massa de mesênquima em forma de cunha entre as superfícies internas das saliências maxilares das maxilas em desenvolvimento¹³.

As estruturas envolvidas na formação do palato primário contribuem para a formação do lábio, alvéolo dentário anterior e palato anterior ao forame incisivo. Enquanto que o palato secundário dá origem ao palato duro remanescente e ao palato mole¹⁴. O palato secundário começa a se desenvolver no início da sexta semana, a partir de duas projeções mesenquimais que se estendem das faces internas das saliências maxilares. Inicialmente, estas estruturas - os processos palatinos laterais ou prateleiras palatais - se projetam ínfero-medialmente a cada lado da língua. Durante a sétima e a oitava semana, os processos palatinos laterais se alongam e ascendem para uma posição horizontal superior à da língua.

Concomitantemente, o osso avança a partir da maxila e do palato para os processos palatinos laterais (prateleiras palatinas) para formar o palato duro. As partes posteriores destes processos não são ossificadas. Elas se estendem posteriormente para além do septo nasal, fundindo-se para formar o palato mole, incluindo sua projeção cônica mole - a úvula.

A rafe palatina mediana indica a linha de fusão dos processos palatinos laterais. Uma sutura irregular corre da fossa incisiva para o processo alveolar da maxila, entre os dentes incisivo lateral e canino a cada lado. Esta sutura indica o local da fusão dos palatos primário e secundário embrionários. A fusão entre o septo nasal e os processos palatinos começa pela parte anterior, durante a nona semana, e termina pela parte posterior, na 12ª semana, superior ao primórdio do palato duro¹³.

O forame incisivo é considerado como o marco divisório entre as deformidades em fenda anteriores e posteriores. Aquelas anteriores ao forame incisivo incluem a fenda labial lateral, o maxilar superior fendido e a fenda entre os palatos primários e secundários. Esses defeitos se devem a uma ausência parcial ou total da fusão da proeminência maxilar com a proeminência nasal média de um dos lábios ou de ambos. Aquelas que se situam posteriormente ao forame incisivo incluem o palato (secundário) fendido e à úvula fendida. A fenda palatina decorre da falta de fusão das prateleiras palatinas, que pode dever-se a prateleiras pequenas, não elevação das prateleiras, inibição do processo de fusão propriamente dito ou falta de ocorrência descida da língua entre as prateleiras devido a micrognatismo.

A fenda labial (cerca de 1/1000 nascimentos) ocorre com maior frequência nos homens (80%) do que nas mulheres. Sua incidência aumenta ligeiramente com a idade materna e varia entre as populações. Se pais normais tem um filho com fenda labial, a chance que o próximo filho tenha é de 4%. Se dois filhos forem afetados, o risco para a próxima criança aumenta para 1%. Se um dos pais tem a fenda labial e eles têm o filho com o mesmo defeito, a probabilidade que o próximo filho seja afetado aumenta para 17%.

A frequência da fenda palatina isolada é muito menor que aquela da fenda labial (1/ 2500 nascimentos), ocorre mais em mulheres (67%) que em homens e não está relacionada a idade materna. Usados durante a gravidez, agentes anticonvulsivantes como fenobarbital e difenilidantoina, aumentam o risco de fenda palatina¹⁵. Os efeitos do tabagismo materno tem sido um dos fatores mais estudados. Foi constatado um risco aproximadamente duas vezes maior de ocorrência de fissuras orofaciais nos filhos de mães tabagistas¹⁶. A carência de nutrientes, principalmente o ácido fólico, também parece estar envolvida no surgimento dessa anomalia^{14,17}. As infecções, sobretudo virais, como rubéola, podem igualmente comprometer o desenvolvimento perfeito da embriogênese levando, assim, ao surgimento das malformações orofaciais. A Toxoplasmose é outra causa infecciosa, que atingindo o embrião por via transplacentária, pode ocasionar o surgimento da fissura lábio-palatal¹⁸.

Diante do exposto, conclui-se que as fissuras lábio-palatais têm um modo de herança multifatorial¹⁹.

2.OBJETIVOS

Analisar a prevalência e incidência de fendas labial e palatina e a associação com outras dismorfias descritas na Sequência do Lábio e Fenda Palatina relacionado nos pacientes atendidos no serviço de genética de Campos dos Goytacazes.

3.MÉTODOS

3.1 Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo observacional, documental e transversal em trâmite no município de Campos dos Goytacazes – RJ no período de fevereiro de 2016 e dezembro de 2016.

3.2 Amostra

Foi avaliada uma amostra de 2370 pacientes atendidos no CRTCA-2- Serviço de Genética de Campos dos Goytacazes utilizando-se um critério de amostragem não probabilístico por conveniência. O critério de inclusão foi o diagnóstico da fissura labial e palatina associadas a dismorfias descritas na sequência do lábio e fenda palatina. Foram excluídos pacientes sem a FL/P e pacientes que possuíam malformação congênita associada já corrigida cirurgicamente, impedindo a sua identificação.

3.3 Definição das variáveis, categorização e valores de referência

Foram analisados a associação da FL/P com presença e tipos de anomalias congênitas, herdadas ou não, em conjunto com fatores como faixa etária, gênero, acompanhamento de pré-natal, tipos de parto, prematuridade, idade materna, uso de entorpecentes e deficiência nutricional durante a gestação.

3.4 Procedimentos

O estudo foi realizado por alunos da Faculdade de Medicina de Campos com a orientação do Prof. Igor Leal e co-orientação do Dr Marcelo Paula Coutinho. Os prontuários utilizados pelos pesquisadores encontram-se no banco de dados Datagenno. Os dados foram organizados e

computados em planilhas do programa Microsoft Office Excel®. A pesquisa foi realizada com o intuito de analisar prevalência e incidência das dismorfias associadas a fenda labial e palatina nos cidadãos atendidos no Centro de Referência e Tratamento da Criança e do Adolescente (CRTCA 2) no Programa de Genética.

3.5 Análise Estatística

A análise dos dados foi realizada com o uso do programa Microsoft Office Excel®. Os resultados foram obtidos pelo cálculo de percentuais.

3.6 Aspectos Éticos

O Projeto de Pesquisa foi submetido à análise do CEPISH da FMC e foi iniciado somente após aprovado pelo mesmo no dia 27 de abril de 2016. Os procedimentos que foram realizados no estudo seguirão os critérios do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da FMC conforme Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

4. RESULTADOS

O número de pacientes analisados no sistema datagenno atendidos no CRTCA-II fora de 2370 pacientes dos quais 26 possuíam algum tipo de fissura labial e/ou palatina. Houve uma prevalência de 1 caso/ 91 pacientes atendidos.

Na dispersão por gênero fora encontrado predomínio no sexo feminino em uma proporção de 61,64% dos casos, ou seja, 16 pacientes, enquanto no sexo masculino ficara 38,46% dos casos, ou seja, 10 pacientes. No que tange a morfologia, dos 26 pacientes descritos, 5 apresentam FL, 11 FP e 10 FL/P. No sexo masculino, a alteração mais prevalente fora FL/P, representando 50%, ou seja, 5 dos 10 acometidos, seguida da FL, representando 30%, ou seja, 3 dos 10 acometidos e, por último, FP representando 20%, ou seja 2 dos 10 casos no gênero analisado. Já no sexo feminino a FP fora a anomalia majoritária, proporcionando 56,25%, ou seja, 9 dos 16 casos, seguido da FL/P, representando 31,25%, ou seja, 5 dos 16 casos e o menos prevalente sendo a FL com apenas 12,5%, ou seja, 2 dos 16 casos do gênero em questão, conforme visto na Tabela 1.

Dos casos de FL, 60% são do sexo masculino e 40% restante do sexo feminino, dos casos de FP,

Tabela 1 - Dispersão por gênero e morfologia

Sexo	FL	FP	FL/P	Total
Feminino	2	9	5	16
Masculino	3	2	5	10

18,2% dos casos foram do sexo masculino e os 81,8% restantes do sexo feminino. Já nos casos de FL/P, não houvera desproporcionalidade, uma vez que a prevalência de ambos é de 50%.

Dos 26 casos descritos obtivera a idade materna ao nascimento do bebê com anomalia em 23 deles. A faixa etária mais prevalente fora entre 16 e 20 anos, sendo a idade média de 25,7 anos, com a mais nova na idade de 16 anos, enquanto a mais velha tinha 40 anos.

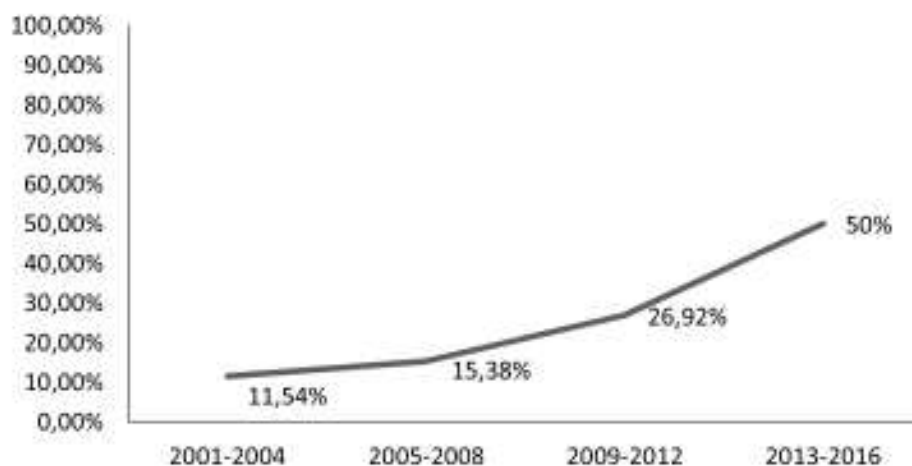
Em uma análise comparativa cronológica observa-se um aumento da incidência com 50% dos casos acontecidos entre os anos de 2013 a 2016 conforme visto no Gráfico 1.

Ao se analisar a história familiar fora verificado presença de qualquer tipo de fenda em 42,3% dos parentes dos pacientes. Ao se ver a história do pré-natal, 14 mães realizaram o mesmo de maneira completa, uma mãe realizou o pré-natal incompleto e em 11 a história do pré-natal é desconhecida. Não houvera relatos de consanguinidade entre os pais. Sobre o histórico de aborto, 29, 17% das mães constataram ter tido pelo menos um episódio abortivo espontâneo.

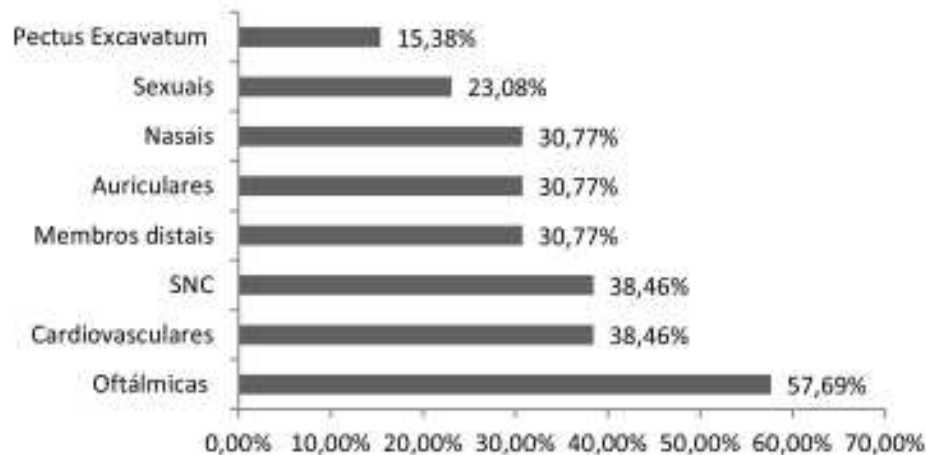
A intercorrência na gravidez de bebês com fissuras mais prevalente fora pré-eclâmpsia, verificada em 27,27% das mães que souberam relatar condições da gestação. Em 31,6% dos casos, o Apgar da criança fora abaixo do ideal (>7). Ao se analisar o desenvolvimento neuropsicomotor, observa-se certo atraso no parâmetro de controle da cabeça representando 42,11% dos casos.

Sobre a análise clínica, 30,77% dos pacientes já realizaram cariotipagem e em 87,5% destes fora verificado alteração cromossômica. Fora verificado que em 53,85% dos casos, ou seja, 14 dos 26 pacientes, apresentaram outras anomalias congênitas associadas e as mais prevalentes foram alterações auriculares, como baixa implantação, displasia, mal formação dos sulcos, hipoplasia da asa do nariz e nariz em sela; alterações cardiovasculares, como forame oval pérvio, comunicação interatrial, forame oval patente e telangiectasia; alterações oftálmicas, como hipertelorismo, estrabismo, nistagmo e microftalmia; alterações sexuais, como hipertrofia do clitóris, hipertelorismo mamário e criptorquidia; alterações cefálicas, como agenesia de corpo caloso, braquicefalia, meningocefalocele transfenoidal, retificação dos giros e sulcos, deslocamento e dilatação cranial do terceiro ventrículo; além de outras alterações como coxim gorduroso infrapalpebral; aumento da curvatura da fissura palpebral invertida,

Análise da incidência por quadriênios



Alterações congênitas associadas



prega epicântica bilateral e pectus excavatum sendo reunidas as mais incidentes e expostas no Gráfico 2. Por fim, as alterações cromossomiais evidenciadas foram 46,XX[30] em dois pacientes; 46,XX[15]; 46,XY[23]; ganhos no locus 22q11.2 e 15q13.3; depleção no locus 8q24.3.

5. DISCUSSÃO

O estudo em questão torna-se pioneiro na cidade de Campos e região ao se analisar aspectos clínicos e epidemiológicos de fissuras orofaciais associadas a outras dismorfias. Com base nos dados em questão, há um acometimento de 1,1% de pacientes atendidos no CRTCA-II com predomínio do sexo feminino comparado com o masculino. Vale destacar, que a alteração mais evidente no gênero masculino fora FL/P e no sexo feminino fora FP.

Segundo o livro de Sadler, a frequência de FP isolada é muito menor que a da fenda labial, ocorre mais em mulheres que em homens e não está relacionada com a idade materna, esses dados convergem com esta pesquisa nos aspectos de que não está relacionado com a idade materna, pois fora evidenciado diagnósticos adjacentes em todas as faixas etárias analisadas e no aspecto de que ocorre mais em mulheres do que em homens, onde também fora evidenciado um grande predomínio da prevalência no sexo feminino (81,8%), porém diverge na comparação entre frequência de FP comparada à FL, pois no presente estudo, encontra-se 2,2x mais acometimento de FP comparado à FL. Também

segundo Sadler, a FL ocorre com maior frequência em homens se comparado com mulheres e esse estudo comparativo converge com os achados desta pesquisa, pois fora evidenciada essa uma prevalência acima de 50% no sexo masculino. Já nos casos de FL/P, não houvera desproporção, uma vez que a prevalência de ambos é de 50%.

Um fato importante a ser destacado fora a observação de um aumento da incidência nos anos de 2013 a 2016 se comparado às faixas quadrienais anteriores, visto que a metade dos pacientes foram atendidos nesse período. Além disso, pode ser visto uma contribuição importante da história familiar positiva de fenda, relacionando assim com o quadro da criança.

Ao contrário do que se espera, a realização completa de pré-natal não fora fator relevante para evitar o surgimento da anomalia. Outro dado de grande valor fora o relato por 29,17% das mães de ter tido pelo menos um episódio abortivo espontâneo.

Além disso, não houvera relato de consanguinidade entre os pais dos acometidos e a intercorrência mais prevalente na gravidez fora pré-eclampsia acometendo 2,72 a cada 10 mães com filhos acometidos evidenciados nessa pesquisa.

Ao se ver o Apgar da criança, verifica-se outro fato importante, pois 3,16 a cada 10 crianças obtiveram o resultado abaixo do ideal e em 42,11% das crianças tivera atraso no desenvolvimento neropsicomotor ao se discutir o parâmetro de controle da cabeça.

Segundo estudos de Zuccherro *et al* e de Paranaíba *et al*, as FL/P ocorrem em aproximadamente 70% dos indivíduos na forma não-sindrômica (FL/PNS) e em 30% dos indivíduos de forma sindrômica, porém no projeto em questão, 53,85% dos casos analisados caracteriza-se como sindrômico. Ao se realizar cariotipagem, verifica-se que 87,5% apresentam alterações confirmadas que cursam com teratogenia, desordens mendelianas (autossômica dominante, autossômica recessiva ou ligada ao X), cromossômicas ou condições esporádicas que incluem múltiplos defeitos congênitos.

As alterações mais prevalentes foram alterações auriculares, cardiovasculares, oftálmicas, sexuais, cefálicas, além de outras alterações como coxim gorduroso infrapalpebral; aumento da curvatura da fissura palpebral invertida, prega epicântica bilateral e pectus excavatum.

As alterações cromossômicas evidenciadas foram 46,XX[30] em dois pacientes; 46,XX[15]; 46,XY[23]; ganhos no locus 22q11.2 e 15q13.3; depleção no locus 8q24.3.

Não foram evidenciados importância em aspectos clínicos e epidemiológicos como número de gestações da mãe, tipos de parto, condições do cordão umbilical, estatura ao nascer e perímetro cefálico.

6. CONCLUSÃO

Em meio ao exposto, verifica-se um aumento da incidência do número de casos de FL e/ ou FP e outras dismorfias associadas, além de aspectos relativos que podem ser averiguados como possíveis fatores de correlacionados, o que evidencia o valor desse estudo, tendo em vista o pioneirismo na região.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-MOORE, K.L.; PERSAUD, T.V.N.; TORCHIA, M.G. Embriologia clínica. 9ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. 540 p.
2. GORLIN, R.; COHEN, M.; HENNEKAM, R. Syndromes of the head and neck. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2001.
3. COLLARES, M.V.M.; WESTPHALEN, A.C.A.; COSTA, T.D.C.; GOLDIN, J.R. Fissuras lábio-palatinas: incidência e prevalência da patologia no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rev AMRIGS. 1995;39(3):183-8.
4. FREITAS E SILVA, D.S.; MAURO, L.D.L.; OLIVEIRA, L.B.; ARDENGHI, T.M.; BONECKER, M. Estudo descritivo de fissuras lábio-palatinas relacionadas a fatores individuais, sistêmicos e sociais. RGO. 2008;56(4):387-91.
5. COUTINHO A.L.F; LIMA M.C.; KITAMURA M.A.P.; NETO J.F; PEREIRA R.M. Perfil epidemiológico dos portadores de fissuras orofaciais atendidos em um centro de referência do Nordeste do Brasil. Rev Bras Saúde Matern Infant. 2009;9(2):149-56.
6. LOFFEDO, M.C.L. Fissuras lábio -palatais: estudo caso-controle de fatores de risco. São Paulo, 1990. 129 p. Tese de Doutorado - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, 1990
7. THOMÉ, S. Estudo da prática do aleitamento materno em crianças portadoras de malformações congênita de lábio e/ou de palato. 1990. Dissertação de Mestrado - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 1990
8. ZUCCHERO T.M.; COOPER M.E.; MAHER B.S.; DAACK-HIRSCH S.; NEPOMUCENO B.; RIBEIRO L et al. Interferon regulatory factor 6 (IRF6) gene variants and the risk of isolated cleft lip or palate. N Engl J Med. 2004; 351:769-80.
9. PARANAÍBA L.M.R.; MARTELLI-JÚNIOR H.; SWERTS M.S.O.; LINE S.R.P.; COLETTA, R.D. Novel mutations in the IRF6 gene in Brazilian families with Van der Woude syndrome. Int J Mol Med. 2008; 22(4):507-11.
10. ROLLNICK, B.R.; PRUZANSKY S. Genetics services at a center craniofacial anomalies. Cleft Palate J. 1981; 18 (4): 304-313.
11. SHPRINTZEN, R.J.; SADEWITZ-SIEGEL, V.L.; AMATO, J.; GOLDBERG, R.B. Anomalies associated with cleft lip, cleft palate, or both. Am J Med Genet. 1985; 20: 585-595.

12. BARBOSA, M.M.; ROCHA, C.M.G.; KATINA, T.; CALDAS M.; CODORNIZ, A.; MEDEIROS, C. Prevalence of congenital heart diseases in oral clefts patients. *Pediatr Cardiol* 2003; 24: 369-374.
13. MOORE, K.L.; PERSAUD, T.V.N. *Embriologia Clínica*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 576p
14. WONG, F.K.; Hagg U. An update on the aetiology of orofacial clefts. *Hong Kong Med J*. 2004; 10: 331-336.
15. SADLER, T.W. *Langman Embriologia Médica*. 9ª ed. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. 347p.
16. WYSZYNSKI, D.F.; WU, T. Use of US birth certificate data to estimate the risk of maternal cigarette smoking for oral clefting. *Cleft Palate Craniofac J*. 2002; 39(2):188- 92.
17. CZEIZEL, A.E.; TÓTH, M.; ROCKENBAUER, M. Population-based case control study of folic acid supplementation during pregnancy. *Teratology*. 1996; 53 (6): 345-51
18. BAROUDI, R. IN: CARREIRÃO. S.; LESSA, S.; ZANINI, S.A. *Tratamento das Fissuras Labiopalatinas*. Rio de Janeiro: Revinter; 1996: 1-11.
19. SHAW, G.M.; LAMMER, E.J. Maternal periconceptional alcohol consumption and risk for orofacial clefts. *J Pediatr*. 1999 ;134(3):298-303.