



PESQUISA

Prevalência de fatores ambientais e etiologia da fissura orofacial

Prevalence of environmental factors and the etiology of orofacial cleft

Prevalencia de factores ambientales y etiología de la hendidura orofacial

Evanildo Canuto Paz¹, Gilvana Soares de Sousa Teixeira², Naftaly Louane Ribeiro de Alencar³, Georgia Wain Thi Lau⁴, Lyzia Vitória Mendes Rezende⁵, Marcus Vinícius Neiva Nunes do Rego⁶

RESUMO

Objetivo: Verificar a prevalência de fatores ambientais na etiologia das fissuras labiopalatinas, buscando diferenças na predominância de tais fatores em relação ao tipo de fissura (unilateral/bilateral). **Métodos:** O estudo avaliou 54 mães do Grupo Caso e 54 mães do Grupo Controle, através da aplicação de questionários, tendo como critérios de análise as seguintes variáveis: idade dos pais, gênero do filho, tipo de fissura, uso de herbicida/pesticida, exposição aos raios-X, medicamentos, suplementos alimentares, internação, doenças sistêmicas, alcoolismo ou tabagismo, durante os primeiros meses de gestação. **Resultados:** Foram estatisticamente significativos o uso de anti-inflamatórios (razão de chances = 15,4), de suplemento alimentar (razão de chances = 0,21) e de ácido fólico (razão de chances = 0,17), sem distinção entre as fissuras. **Conclusão:** Anti-inflamatório constituiu-se como fator de risco, enquanto o uso de suplemento alimentar e de ácido fólico caracterizaram-se como fatores de proteção ao aparecimento das fissuras.

Descritores: Fenda labial; Fissura palatina; Fatores de risco.

ABSTRACT

Objective: To verify the prevalence of environmental factors in the etiology of cleft lip and palate, looking for differences in the predominance of such factors in relation to the type of cleft (unilateral/bilateral). **Methods:** The study evaluated 54 mothers from the Case Group and 54 mothers from the Control Group, through the application of questionnaires, using the following variables as analysis criteria: parents' age, child's gender, type of fissure, use of herbicide/pesticide, exposure to X-rays, medications, dietary supplements, hospitalization, systemic diseases, alcoholism or smoking, during the first months of pregnancy. **Results:** The use of anti-inflammatories (odds ratio = 15.4), food supplements (odds ratio = 0.21) and folic acid (odds ratio = 0.17) were statistically significant, without distinguishing between the fissures. **Conclusion:** Anti-inflammatory was a risk factor, while the use of dietary supplements and folic acid were characterized as protective factors against the appearance of fissures.

Descriptors: Cleft lip; Cleft palate; Risk factors

RESUMEN

Objetivo: Verificar la prevalencia de factores ambientales en la etiología de labio y paladar hendido, buscando diferencias en el dominio de dichos factores en relación al tipo de fisura (unilateral/bilateral). **Métodos:** El estudio evaluó a 54 madres del Grupo Caso y 54 madres del Grupo Control, mediante la aplicación de cuestionarios, utilizando como criterios de análisis las siguientes variables: edad de los padres, sexo del niño, tipo de fisura, uso de herbicida/pesticida, exposición a rayos X, medicamentos, suplementos dietéticos, hospitalización, enfermedades sistémicas, alcoholismo o tabaquismo, durante los primeros meses de embarazo. **Resultados:** El uso de antiinflamatorios (odds ratio = 15,4), complementos alimenticios (odds ratio = 0,21) y ácido fólico (odds ratio = 0,17) fueron estadísticamente significativos, sin distinguir entre fisuras. **Conclusión:** Los antiinflamatorios fueron un factor de riesgo, mientras que el uso de suplementos dietéticos y ácido fólico se caracterizaron como factores protectores contra la aparición de fisuras.

Descritores: Labio hendido; Paladar hendido; Factores de riesgo.

¹Mestrando em odontologia na Universidade Federal do Piauí, Teresina-PI, Brasil. E-mail: evanildo.paz.18@hotmail.com

²Cirurgiã-dentista, UNINOVAFAPI, Teresina-PI, Brasil. E-mail: gilvanasteixeira2@gmail.com

³Cirurgiã-dentista, UNINOVAFAPI, Teresina-PI, Brasil. E-mail: naf.louanne@hotmail.com

⁴Professora Doutora da Especialização em Ortodontia do Uninovafapi e da disciplina de Ortodontia da Unifacid-Wyden, Teresina-PI, Brasil. E-mail: georgialau@hotmail.com

⁵Mestranda em odontologia na Universidade Federal do Piauí, Teresina-PI, Brasil. E-mail: lyzmendes@gmail.com

⁶Professor Doutor de Ortodontia do departamento de patologia e clínica odontológica da Universidade Federal do Piauí e da especialização em Ortodontia do Uninovafapi e UFPI, Teresina-PI, Brasil. E-mail: marcus_rego@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

As fissuras orofaciais (FOFs), ou fissura labiopalatina (FL/P), são anomalias congênitas do terço médio da face causadas pela falha na fusão das proeminências maxilar, mandibular e frontonasal durante os períodos embrionário e fetal (SALARI, DARVISHI, HEYDARI *et al.*, 2021). Indivíduos com essas condições apresentam alterações de fala, alimentação e, em alguns casos, integração social prejudicada, pois a área afetada é altamente visível, causando impacto estético negativo (LEAL, REGO, SILVA-FILHO *et al.*, 2013).

FOF está entre as malformações congênitas mais comuns em humanos. Em aproximadamente 70% dos casos, é um defeito isolado não sindrômico (CHRISTENSEN; MITCHELL, 1996). Quando as fissuras se apresentam associadas a defeitos congênitos, o sistema cardiovascular é predominantemente envolvido em cerca de 21% dos casos (AFROZE, MANNAN, DEY *et al.*, 2019). Devido à sua alta prevalência de aproximadamente 1,38 casos para cada 1000 nascidos vivos em diferentes regiões (KADIR, MOSSEY, ORTH *et al.*, 2017), é considerada um problema de saúde pública mundial.

A frequência de FOF difere entre os sexos, e os dois lados da face são afetados de forma desproporcional. A proporção homem-mulher é de aproximadamente 2:1 para fissura labial e 1:2 para fissura palatina; o lado esquerdo é afetado aproximadamente duas vezes mais que o direito (LEAL, REGO, SILVA-FILHO *et al.*, 2013).

Um esquema prático de identificação das FLP é a classificação de Spina (SPINA, PSILLAKIS, LAPA *et al.*, 1972), que utiliza como referência anatômica o forame incisivo, remanescente da divisão embrionária entre o palato primário e o palato secundário. Dentro desse sistema, as fissuras são divididas em três grupos: fissuras pré-forame incisivo (acometem o palato primário); fendas trans-forame incisivo (afetam o palato primário e secundário); e fendas pós-forame incisivo (acometem palato secundário).

Prevalência de fatores ambientais e etiologia...

Do ponto de vista etiológico, as FLPs são multifatoriais e um padrão de herança poligênica interage com múltiplos fatores ambientais, onde uma fenda pode ou não se desenvolver dependendo da presença, número e proveniência dos genes implicados e fatores ambientais (MURRAY, 2002; GARIB, SILVA-FILHO, JANSON *et al.*, 2010). Os principais fatores ambientais incluem tabagismo, ingestão de álcool, deficiência de vitaminas do complexo B e terapia com agentes anticonvulsivantes, particularmente fenitoína (MOSSEY, 1999; GARIB, SILVA-FILHO, JANSON *et al.*, 2010).

A localização geográfica, associada a exposição dos prováveis fatores de risco para o desenvolvimento das fissuras, tornam a sua prevalência e apresentação clínica bastante heterogênea (AFROZE, MANNAN, DEY *et al.*, 2019). As consultas pré-natais foram descritas como pontos importantes na prevenção e diagnóstico precoce dessas alterações (AFROZE, MANNAN, DEY *et al.*, 2019).

Tendo em vista a alta incidência de FOF, o presente estudo foi delineado para verificar a prevalência de possíveis fatores etiológicos ambientais de FOF uni ou bilateral, na tentativa de aumentar a conscientização sobre a possibilidade de evitar esses fatores em futuras gestações.

MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal, descritivo, quantitativo, realizado na cidade de Teresina, no estado do Piauí, Brasil. A população do estudo foi oriunda de um centro de referência regional para tratamento de fissuras orofaciais (grupo caso) e de uma maternidade (grupo controle). A estimativa do tamanho da amostra foi baseada no número de lactentes nascidos com FLP no Piauí entre 2011 e 2015 (n= 61) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015), com limites de confiança de 95%. O tamanho da amostra foi assim calculado como 54 indivíduos para o grupo

caso e 54 indivíduos para o grupo controle (relação caso-controle de 1:1).

Cálculo do tamanho da amostra:

$$N = \frac{Z^2 \times P \cdot (1-P)}{E^2}$$

$$n = \frac{n}{1+n}$$

Onde:
 N = Número de indivíduos da amostra;
 Z2 = 1,962 para 95% de confiança;
 P = Melhor estimativa de prevalência;
 E = Margem de erro;
 n = Bebês nascidos com FL/P no Piauí, Brasil, 2011-2015.

O grupo de casos consistiu-se de 54 mães de bebês não síndrômicos com FOF que se apresentaram ao hospital para tratamento. O grupo controle consistiu-se de 54 mães de neonatos não síndrômicos sem fendas orais (FO). A presença de fissura labial ou palatina isolada e presença de síndromes associadas à FOF foram consideradas critérios de exclusão.

As informações sobre as variáveis de interesse foram obtidas das mães dos grupos caso e controle por meio de entrevista, na qual foi aplicado um questionário estruturado pré-codificado. Foram analisadas as seguintes variáveis: idade da mãe e do pai, sexo da criança, tipo de fenda orofacial, e exposição a raios X, herbicidas/pesticidas, medicamentos (analgésicos, antibióticos, antiinflamatórios esteróides e não esteróides, antidepressivos e anticonvulsivantes), suplementos dietéticos, ácido fólico, chás/ tisanos, infecções, doenças sistêmicas, álcool, tabaco e outras drogas durante os primeiros meses de gravidez. A coleta de dados ocorreu em 2015 e 2016.

A análise estatística foi realizada no ambiente do software BioEstat 5.3 e consistiu no teste qui-quadrado com cálculo de odds ratio (OR), com nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

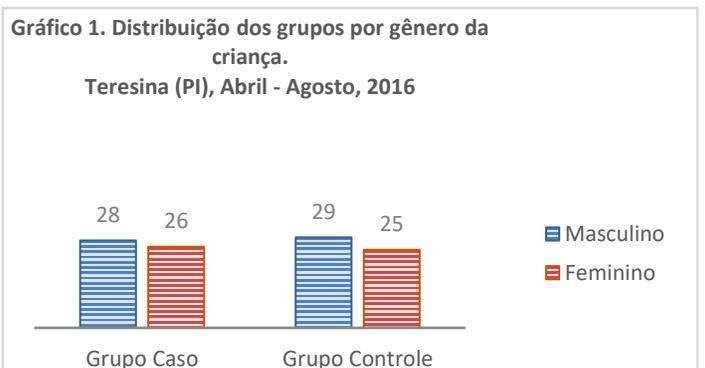
O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa institucional (CAAE 53667616.3.0000.5210) e seguiu todos os princípios éticos estabelecidos na Resolução 466/2012 do

Prevalência de fatores ambientais e etiologia...

Conselho Nacional de Pesquisa e na Declaração de Helsinque de 2000.

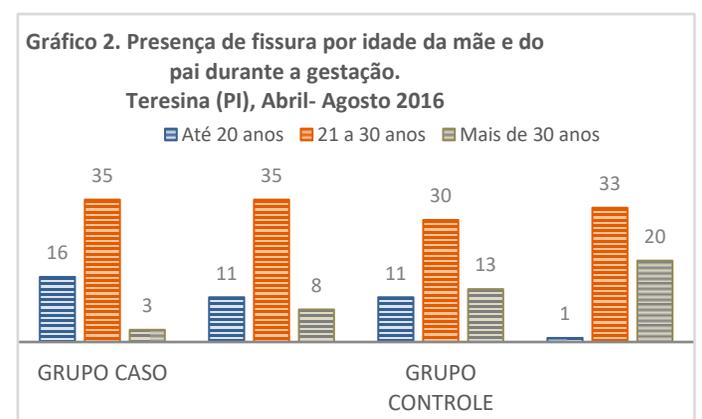
RESULTADOS

Para melhor compreensão da população do estudo, foram analisadas variáveis como o sexo da criança e a idade do pai e da mãe durante a gravidez. A distribuição de gênero dos lactentes, observada no gráfico 1 abaixo, foi quase idêntica nos grupos caso e controle (51,85% e 53,70% masculino e 48,15% e 46,30% feminino, respectivamente, $p = 0,150$).



Fonte: Hospital São Marcos e Maternidade Dona Evangelina Rosa.

A análise da idade dos pais durante a gravidez, demonstrado no gráfico 2, evidenciou que o maior número de casos de FOF foi observado em crianças nascidas de mães mais jovens, com quase todos os casos ocorrendo nas faixas etárias ≤ 20 anos (29,62%) e 21-30 anos (64,81%).



Fonte: Hospital São Marcos e Maternidade Dona Evangelina Rosa

Resultados semelhantes foram obtidos quanto à idade do pai, com maior número de casos na faixa etária até 20 anos (20,37%) e 21-30 anos (64,81%). O qui-quadrado indicou uma tendência decrescente, ou seja, conforme aumentava a idade, diminuía o número de casos de FOF. O impacto da

idade materna e paterna foi altamente significativo ($p = 0,023$ e $p = 0,001$, respectivamente).

FATORES	PACIENTES COM FISSURA		PACIENTES SEM FISSURA		TESTE QUI-QUADRADO P
	Nº	%	Nº	%	
INFECÇÃO	11	36,67	19	63,33	0,086
ALCOOLISMO	10	62,50	6	37,50	0,279
TABAGISMO	10	76,92	3	23,08	0,076
OUTRAS DROGAS	2	100	-	-	0,153
ANTIINFLAMATORIO	12	92,31	1	7,69	0,001*
ANALGÉSICO	35	46,05	41	53,95	0,206
ANTIBIÓTICO	10	38,46	16	61,54	0,177
ANTICONSULSIVANTE	1	100	-	-	0,315
ANTIDEPRESSIVO	2	100	-	-	0,150
USO DE ÁCIDO FÓLICO	35	64,81	44	81,48	0,041*
AUS. HIPOTIREOIDISMO	49	100	54	-	0,057
HIPERTIREOIDISMO	2	100	-	-	0,214
EXPOSIÇÃO A RAIOS-X	6	85,71	1	14,29	0,051
HERBICIDA/PESTICIDA	2	50	2	50	1,00
DIABETES	1	100	-	-	0,368
HIPERTENSÃO	5	9,26	23	44,59	0,000*
USO DE SUPLEMENTO ALIMENTAR	42	77,78	51	94,44	0,012*
USO DE CHA	14	43,75	18	56,25	0,399

Fonte: Hospital São Marcos e Maternidade Dona Evangelina Rosa. * $p < 0,05$ indica significância estatística

Conforme demonstrado na Tabela 1, a análise das variáveis mostrou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos caso e controle para três fatores de risco ambientais: uso de anti-inflamatórios ($p = 0,001$), (OR 15,4), (95% IC 1,89 a 121,18), uso de suplementos dietéticos ($p = 0,012$), (OR 0,21), (IC 95% 0,05 a 0,78) e suplementação de ácido fólico ($p = 0,045$), (OR 0,42), (IC 95% 0,17 a 1,02). Quando a OR for maior que 1 (no caso, exposição a anti-inflamatórios), significa que a exposição é um fator de risco para a condição de interesse. Quando menor que 1 (nesta amostra, uso de suplementos alimentares em geral e uso de ácido fólico), a exposição é um fator protetor. Embora a variável hipertensão tenha apresentado p significativo, a grande maioria das

mães hipertensas pertenciam ao grupo controle (82,61%).

	UNILATERAL (38)		BILATERAL (16)		TOTAL (54)		
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	p
EXPOSIÇÃO A RX	5	83,33	1	16,67	6	100,00	0,311
INFECÇÃO	8	72,73	3	27,27	11	100,00	0,286
DIABETES	-	-	1	100,00	1	100,00	0,296
HIPERTENSÃO	2	50,00	2	50,00	4	100,00	0,210
HIPERTIREOIDISMO	1	50,00	1	50,00	2	100,00	0,325
AUSENCIA DE HIPOTIREOIDISMO	4	80,00	1	20,00	5	100,00	0,351
ALCOOL	7	70,00	3	30,00	10	100,00	0,295
FUMO	7	70,00	3	30,00	10	100,00	0,295
OUTRAS DROGAS	1	50,00	1	50,00	2	100,00	0,425
ANTIINFLAMATORIOS	8	66,67	4	33,33	12	100,00	0,259
ANALGÉSICOS	24	68,57	11	31,43	35	100,00	0,230
ANTICONSULSIVANTES	1	100,00	-	-	1	100,00	0,704
ANTI DEPRESSIVO	1	50,00	1	50,00	2	100,00	0,414
ANTIBIÓTICO	8	80,00	2	20,00	10	100,00	0,245
AUSENCIA DO USO DE ÁCIDO FÓLICO	11	57,89	8	42,11	19	100,00	0,84
AUSENCIA DE SUPLEMENTO ALIMENTAR	8	66,67	4	33,33	12	100,00	0,259
USO DE CHA	9	64,29	5	35,71	14	100,00	0,219

Fonte: Hospital São Marcos e Maternidade Dona Evangelina Rosa. * $p < 0,05$ indica significância estatística

Conforme demonstrado na Tabela 2, não houve predomínio de nenhuma exposição ambiental nas fissuras unilaterais versus bilaterais. Entretanto, vale ressaltar que 38 lactentes apresentavam fissuras unilaterais e apenas 16 bilaterais, o que dificulta a comparação do ponto de vista estatístico.

DISCUSSÃO

A literatura é clara sobre a etiologia multifatorial da FOF, em que genes em diferentes loci interagem sob a influência adicional de fatores ambientais. No entanto, o defeito só se desenvolve quando a suscetibilidade excede um

limite crítico. Quanto mais ultrapassado esse limiar, mais grave o defeito, e quanto mais grave o defeito, maior a chance de história familiar de FLP (GARIB, SILVA-FILHO, JANSON *et al.*, 2010).

Como os fatores ambientais são variáveis modificáveis, ao contrário da composição genética, os esforços preventivos devem se concentrar na identificação e controle desses fatores durante a gravidez, especialmente no primeiro trimestre. Entre os fatores ambientais aqui estudados, a exposição a anti-inflamatórios aumentou o risco de fissuras (OR = 15,4). Acredita-se que o mecanismo de ação teratogênica desses agentes envolva a interrupção da síntese de colágeno e/ou glicosaminoglicanos, bem como a estabilização da membrana intracelular lisossômica, perda de líquido amniótico e miopatia (GREENE; KOCHHAR, 1975). No entanto, estudos em humanos sobre o potencial teratogênico de drogas anti-inflamatórias no primeiro trimestre produziram resultados inconsistentes. Alguns estudos epidemiológicos mostraram um risco aumentado de defeitos septais congênitos e FOF (GREENE; KOCHHAR, 1975), enquanto outros não encontraram essa correlação (CLEVES, SAVELL, RAJ *et al.*, 2004; VAN; ROELEVELD; NORDENG, 2011).

A suplementação com ácido fólico pelo menos 30 dias antes da concepção e continuada durante todo o primeiro trimestre reduziria a ocorrência de defeitos do tubo neural em aproximadamente 75% (LIN; SHU; TANG, 2014), sendo, portanto, um fator de proteção. No presente estudo, o ácido fólico também foi um fator protetor contra FLP (OR = 0,42). Isso é consistente com descobertas anteriores de que, mesmo na presença de um fator de risco genético (gene *MSXT* ou *TGF α*), o ácido fólico teve um efeito positivo na prevenção de FLP. Problemas como descolamento prematuro da placenta, natimortos, defeitos congênitos, prematuridade e mortalidade neonatal estão todos associados a níveis anormais de folato materno (GARIB, SILVA-FILHO, JANSON *et al.*, 2010). Como o folato não é sintetizado endogenamente, deve ser consumido na dieta (EPPLEY, VAN, ROBEY *et al.*, 2005). Os folatos são encontrados principalmente

em folhas verdes, frutas cítricas, gema de ovo, trigo, carnes magras e fígado (GARIB, SILVA-FILHO, JANSON *et al.*, 2010).

A suplementação vitamínica antes e durante a gravidez demonstrou ajudar a prevenir malformações (fissuras, defeitos nos membros e anomalias do cérebro, trato urinário e coração) (GARIB, SILVA-FILHO, JANSON *et al.*, 2010). Nossos resultados são consistentes com esse achado, pois a exposição a suplementos alimentares foi um fator de proteção (OR = 0,21) contra o desenvolvimento de FOF. No entanto, essa associação não é considerada definitiva em humanos, apesar de evidências mostrarem que tanto o excesso quanto a deficiência de vitaminas B2, B6, tiamina e outros nutrientes estão intimamente relacionados ao desenvolvimento de fissuras orofaciais (WERLER, HAYES, LOUIK *et al.*, 1999).

Em relação à idade dos pais, a literatura descreve uma associação diretamente proporcional entre o aumento da idade e maior risco de FO. De acordo com Bille Cols e colaboradores (2005), a idade paterna avançada está associada a um risco aumentado de FLP, enquanto a idade materna não. Uma meta-análise recente descobriu que pais com 40 anos ou mais tinham 58% mais chances de ter um filho com FOF em comparação com aqueles com idade entre 20 e 39 anos. Da mesma forma, mães com idade igual ou superior a 40 anos tiveram 1,56 vezes mais chances de dar à luz uma criança com lábio leporino quando comparadas àquelas com idade entre 20 e 29 anos (HERKRATH, HERKRATH, REBELO *et al.*, 2012). No presente estudo, essa associação não se manteve, pois a prevalência de FLP foi inversamente proporcional à idade das mães e dos pais.

Embora fumar durante a gravidez seja considerado um fator de risco ambiental (SHI, CHRISTENSEN, WEINBERG *et al.*, 2007) aumentando a possibilidade de genes de determinadas vias metabólicas desempenharem um papel no desenvolvimento de FLP, tal associação não foi encontrada em nossa amostra. Isso é consistente com os achados de Beaty e colaboradores (2004) em

seu estudo caso-controle de 171 crianças não sindrômicas com FO.

Embora os mecanismos de ação subjacentes ainda não estejam completamente elucidados, é de extrema importância conhecer e entender os fatores etiológicos ambientais da FOF, uma vez que esses fatores podem ser modificados por meio de medidas preventivas. Nossos resultados sugerem que o uso racional de anti-inflamatórios durante o primeiro trimestre da gravidez e a utilização de suplementos dietéticos, bem como a administração preventiva de ácido fólico, podem reduzir o risco de FLP. Como esperado, não houve diferença na prevalência de fatores ambientais de acordo com o tipo de fissura, unilateral ou bilateral.

CONCLUSÃO

Os métodos e resultados do presente estudo permitem-nos concluir que o uso materno de anti-inflamatórios foi um fator de risco para desenvolvimento de fissuras lábio-palatinas, enquanto o uso de suplementos dietéticos e ácido fólico atuaram como fatores protetores.

Não houve diferença na prevalência de fatores ambientais entre os tipos de fissura (unilateral vs. bilateral).

Estudos sobre a etiologia das fissuras são importantes para melhorar a compreensão de tais malformações, aumentando o horizonte de possibilidades para a prevenção, indo além da ideia que as fissuras labiopalatinas são apenas defeitos estruturais. Futuros estudos são necessários para elucidar a síntese que representa a interação entre os fatores genéticos e ambientais.

REFERÊNCIAS

AFROZE, S.; MANNAN, M.; D.E.Y, S.; MONI, S.; SHABUJ, M.K.; JAHAN, I. *et al.* Risk Factors and Complications of Newborns with Birth Defect: A Hospital based CaseControl Study. **Bangladesh Journal of Medical Science**, v. 19, n. 1, 2019. p. 133-140.

BILLE, C.; SKYTTHE, A.; VACH, W.; KNUDSEN, L.B.; ANDERSEN, A.M.; MURRAY, J.C.; CHRISTENSEN, K. Parent's age and the risk of oral clefts.

Prevalência de fatores ambientais e etiologia...

Epidemiology. 2005 May; v. 16, n.3, p. 311-6. doi: 10.1097/01.ede.0000158745.84019.c2.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. DataSus. Tecnologia da Informação a Serviço do SUS. [citado em 15 de janeiro de 2015].

CHRISTENSEN, K.E.; MITCHELL, L.E. Análise do padrão de recorrência familiar de fenda palatina isolada não sindrômica - um estudo do Registro Dinamarquês. **Am J Hum Genet**. 1996;v. 58, n. 1, p. 182-90.

CLEVES, M.A.; SAVELL JR, V.H.; RAJ, S.; ZHAO, W.; CORREA, A.; WERLER, M.M. et al. Uso materno de acetaminofeno e anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e defeitos do septo ventricular muscular. **Birth Defects Research**. 2004;v. 70, n.3, p. 107-13. doi: 10.1002/bdra.20005

EPPLEY, B.L.; VAN AALST, J.A.; ROBEY, A.; HAVLIK, R.J.; SADOVE, A.M. O espectro das fissuras orofaciais. **Plast Reconstr Surg**. 2005;v. 115, n. 7, p. 101e-114e.

GARIB, D.G.; SILVA-FILHO, O.G.; JANSON, G.R.P.; PINTO, J.H.N. Etiologia das más oclusões: perspectiva clínica (parte III): fissuras labiopalatinas. **Rev Clin Ortod Dental Press**. 2010; v. 9, n. 4, p. 30-36.

GREENE, R.M.; KOCHHAR, D.M. Some aspects of corticosteroid-induced cleft palate: a review. **Teratology**. 1975 Feb;v. 11, n. 1, p. 47-55. doi: 10.1002/tera.1420110106. PMID: 166456.

HERKRATH, A.P.; HERKRATH, F.J.; REBELO, M.A.; VETTORE, M.V. Idade dos pais como fator de risco para fissuras orais não sindrômicas: uma metanálise. **J Dent**. 2012;v. 40, n. 1, p.3-14. doi: 10.1016/j.jdent.2011.10.002.

KADIR, A.; MOSSEY, P.A.; ORTH, M. *et al.* Systematic Review and Meta-Analysis of the Birth Prevalence of Orofacial Clefts in Low- and Middle-Income Countries. **The Cleft Palate Craniofacial Journal**. 2017;v. 54, n. 5, p. 571-581. doi:10.1597/15-221.

LEAL, L.M.P.; REGO, M.V.N.N.; SILVA-FILHO, C.J.A.; CAPELOZZA-FILHO, L.E.; CARDOSO, M.A. Avaliação oclusal de pacientes com fissura transforame incisivo unilateral cirurgicamente assistidos. **Dental Press J Orthod**. 2013;v. 18, n.4, p. 120-125.

LIN, Y.; SHU, S.; TANG, S. Um estudo de caso-controle de exposições ambientais para fissura não sindrômica do lábio e/ou palato no leste de Guangdong, China. **Int J Pediatr Otorrinolaringol**. 2014;v. 78, n. 3, p. 544-50. doi: 10.1016/j.ijporl.2014.01.002.

MOSSEY, P.A. A hereditariedade da má oclusão: Parte 1 - Genética, princípios e terminologia. **Br J Orthod**. 1999;v. 26, n. 2, p. 103-13. doi: 10.1093/orto/26.2.103.

MURRAY, J.C. Causas genéticas/ambientais de lábio leporino e/ou palato. *Clin Genet.* 2002; v. 61, n. 4, p. 248-56. doi: 10.1034/j.1399-0004.2002.610402.x.

SALARI, N.; DARVISHI, N.; HEYDARI, M.; BOKAEE, S.; DARVISHI, F.; MOHAMMADI, M. Global prevalence of cleft palate, cleft lip and cleft palate and lip: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2022 Apr; v. 123, n. 2, p. 110-120. doi: 10.1016/j.jormas.2021.05.008. Epub 2021 May 24. PMID: 34033944.

SHI, M.; CHRISTENSEN, K.; WEINBERG, C.R.; ROMITTI, P.; BATHUM, L.; LOZADA, A. *et al.* O risco de fissura orofacial aumenta com o tabagismo materno e variantes específicas do gene de desintoxicação. *Am J Hum Genet.* 2007;v. 80, n. 1, p. 76-90. doi: 10.1086/510518.

SPINA, V.; PSILLAKIS, J.M.; LAPA, F.S.; FERREIRA, M.C. Classificação das fissuras lippalatinas: sugestão de modificação. *Rev Hosp Clin Fac Med.* 1972; v. 27, n. 1, p. 5-6.

VAN GELDER, M.M.H.J.; ROELEVELD, N.; NORDENG, H. Exposição a anti-inflamatórios não esteróides durante a gravidez e o risco de defeitos congênitos selecionados: um estudo de coorte prospectivo. *PLoS One.* 2011; v. 6, n. 7, p. e22174. doi: 10.1371/journal.pone.0022174.

WERLER, M.M.; HAYES, C.; LOUIK, C.; SHAPIRO, S.; MITCHELL, A.A. Suplementação multivitamínica e risco de defeitos congênitos. *Am J Epidemiologia.* 1999;v. 150, n. 7, p. 675-82.