



Universidade Estadual de Montes Claros – Unimontes

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS

Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PPGCS



Daniella Reis Barbosa Martelli

Cirurgiã Dentista

**Incidência familiar e fatores de risco para ocorrência de
fissuras lábio-palatinas não sindrômicas**

Montes Claros – Minas Gerais – Brasil

Junho de 2009

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

Daniella Reis Barbosa Martelli

Cirurgiã Dentista

**Incidência familiar e fatores de risco para ocorrência de
fissuras lábio-palatinas não sindrômicas**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – PPGCS, da Universidade Estadual de Montes Claros – Unimontes, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Hercílio Martelli Júnior

Banca examinadora:

Prof. Dr. Hercílio Martelli Júnior

Prof. Dr. Sérgio Cândido Dias

Prof. Dr. Paulo Rogério Ferreti Bonan

Suplentes:

Prof. Dr. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof^a. Dra. Virgínia Torres Schall

Montes Claros – Minas Gerais – Brasil

Junho de 2009

M376i Martelli, Daniella Reis Barbosa.
Incidência familiar e fatores de risco para ocorrência de fissuras lábio-palatinas não sindrômicas [manuscrito] / Daniella Reis Barbosa Martelli. – 2009.
123 f. : il.

Bibliografia: f. 98-123.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Montes Claros – Unimontes, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/ PPGCS, 2009.

Orientador: Prof. Dr. Martelli Junior, Hercílio.

1. Fissura lábio-palatina. 2. Fatores de risco ambientais. 3. Estudo caso-controle. 4. Incidência familiar. I. Martelli Junior, Hercílio. II. Universidade Estadual de Montes Claros. III. Título.



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



ALUNA: DANIELLA REIS BARBOSA MARTELLI

TÍTULO DO PROJETO: "INCIDÊNCIA FAMILIAR E FATORES DE RISCO PARA OCORRÊNCIA DE FISSURAS LÁBIO-PALATINAS NÃO SINDRÔMICAS".

BANCA (TITULARES)

PROF. DR. HERCÍLIO MARTELLI JÚNIOR - ORIENTADOR /PRESIDENTE

PROF. DR. SÉRGIO CÂNDIDO DIAS (UNICOR)

PROF. DR. PAULO ROGÉRIO FERRETI BONAN (UNIMONTES)

ASSINATURAS

BANCA (SUPLENTES)

PROF. DR. EDUARDO ARAÚJO DE OLIVEIRA (UFMG)

PROF. DR. VIRGÍNIA TORRES SCHALL (FIOCRUZ)

ASSINATURAS

APROVADA

REPROVADO

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Protógenes Barbosa da Cruz (*in memorian*) e Iza Garcia Reis Barbosa da Cruz, pelo amor incondicional, pela dedicação, pelo estímulo, pelo exemplo de vida e pelos sábios ensinamentos; ao meu marido e orientador, Hercílio Martelli Júnior, pelo amor, pelo exemplo de fé e de dedicação ao trabalho, pelo estímulo, pela confiança em minha capacidade e por compreender as minhas alterações de humor; à minha irmã, Karla (*in memorian*), que mesmo não estando mais entre nós é presença constante em nossas vidas; aos meus irmãos, Giovanni e Sanzio, pelo amor, pelo estímulo e por compreenderem a minha ausência momentânea; aos meus sobrinhos queridos, Bruna Giovanna e Breno, pelo amor, pela alegria e por terem chegado em nossas vidas em momentos especiais; à minha avó, Nair, pelo amor, pelo exemplo de força e pelos pequenos cuidados, lembranças de quando eu ainda era graduanda; às minhas cunhadas, Alessandra e Renata, pela amizade e pelo companheirismo; ao novo “ser” que virá, como presente do Bom Deus, e será repcionado com muito amor, carinho e paz.

AGRADECIMENTOS

À Trindade Santa e à Virgem Maria, por serem fonte da força espiritual que me fez chegar até aqui.

Ao Reitor da Universidade Estadual de Montes Claros – Unimontes, professor Paulo César Gonçalves de Almeida, e ao Vice-Reitor, professor João dos Reis Canela, pelo empenho em melhorar a qualidade de ensino dessa Universidade.

Aos professores do Mestrado em Ciências da Saúde, pelos ensinamentos, pelo esforço e pela dedicação ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PPGCS.

Ao professor Paulo Rogério Ferreti Bonan, pela amizade, pelos ensinamentos e pelo estímulo. Agradeço também à sua esposa Silvana.

À professora Marise Fagundes Silveira pela importante contribuição na parte de análise estatística deste trabalho e ao professor Antônio Prates Caldeira, pelas intervenções oportunas.

Aos professores que compuseram a banca de qualificação, Nádya Lages Lima e Sílvia Fernando Guimarães de Carvalho, pelas importantes sugestões.

Aos professores componentes da banca examinadora da dissertação, Sérgio Cândido Dias, Paulo Rogério Ferreti Bonan, Eduardo Araújo de Oliveira, Virgínia Torres Schall e Hercílio Martelli Júnior, pela disponibilidade de tempo e pelas contribuições dadas a esse trabalho.

Ao chefe do departamento de odontologia da Unimontes, Manoel de Brito Júnior, pelo empenho e pelo estímulo.

À Diretora Administrativa do Hospital Universitário Clemente de Faria – HUCF, Joelina da Conceição Alves de Almeida, pela receptividade.

Aos meus sogros, Izomar de Lima Martelli (*in memorian*), pelo exemplo de fé, de caridade e de humildade, e Hercílio Martelli, pelo exemplo de paciência e de bondade.

Aos meus cunhados, Petrônio José de Lima Martelli, Nilton César de Lima Martelli, Mariah Aparecida Martelli Millan, e respectivas esposas e esposo, pela amizade e pelo companheirismo.

Aos meus sobrinhos Filipe, Giovane, Mariana, Lorenza, Fabiano e Fabrício, pela alegria e pelo carinho.

Aos meus tios e primos, pelo carinho e pela atenção.

À Sueli, a Márcio e às minhas sobrinhas, Ana Clara e Mariane, pelo carinho.

À Marília Sarmiento da Silva, pela amizade, pela disponibilidade de tempo e pela contribuição neste trabalho.

À Naiara Gonçalves Fonseca, pela amizade, pelo companheirismo nos momentos de angústia, pela disponibilidade de tempo e pela contribuição neste estudo.

Ao Pedro Eleutério dos Santos Neto, pela amizade e pelas colaborações oportunas durante o curso.

Aos colegas do Mestrado Acadêmico em Ciências da Saúde, pelo companheirismo e pela troca de conhecimentos.

Aos professores Mário Melo e Betânia de Oliveira Pires pela acolhida e apoio.

À professora Sabina Pena Borges Pêgo, pela amizade e pela receptividade.

À Mânia de Quadros Coelho, Gislaine Conceição Teixeira Pereira e Maia e Shirlene Barbosa Pimentel, pela amizade e pelo estímulo.

À Lívia, à Sibeles e aos alunos Matheus e Kalyane, pelas importantes contribuições neste estudo.

À Maria Ducarmo e à Kátia, secretárias do Mestrado em Ciências da Saúde, pelas informações prestadas e pela atenção.

Ao Leandro Bonfim, pelas colaborações na formatação deste trabalho.

Ao Centro para Reabilitação de Anomalias Cranio-faciais, “Pró-sorriso”, da Universidade José do Rosário Vellano - Unifenas, pela disponibilização dos dados e aos pacientes dessa instituição, pelas informações prestadas.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais – FAPEMIG.

Às Irmãs da Ordem Carmelitas Descalças, do Carmelo Maria Mãe da Igreja e Paulo VI, pela amizade e pelo carinho.

Aos membros da OCDS pelo convívio e pela alegria.

A todos que de alguma forma contribuíram para que esse trabalho pudesse ser concretizado.

SUMÁRIO

1. Introdução	15
2. Revisão da Literatura	17
2.1. Características gerais	17
2.2. Embriologia da face	19
2.3. Desenvolvimento do lábio	21
2.4. Desenvolvimento do palato	22
2.5. Incidência	23
2.6. Relação entre ocorrência de FL/P nos gêneros masculino e feminino	24
2.7. Características clínicas e classificação das FL/P	25
2.8. Fissura de lábio e/ou palato <i>versus</i> fissura de palato isolada	30
2.9. Etiologia e fatores de risco	30
2.10. Fatores de risco ambientais	32
2.11. Fatores de risco genéticos	36
2.12. Risco de recorrência	45
2.13. Anomalias associadas às FL/PNS	46
2.14. Fissuras lábio-palatinas <i>sindrômicas versus não</i> <i>sindrômicas</i>	47
2.15. Tratamento multiprofissional	50
3. Objetivos	57
3.1. Objetivo geral	57
3.2. Objetivos específicos	57
4. Metodologia	58
5. Resultados e discussão	59

5.1. <i>Analysis of family incidence of non-syndromic cleft lip and palate from a Brazilian population (Artigo científico I)</i>	59
5.2. <i>Avaliação da idade materna, paterna, ordem de paridade e intervalo interpartal para fissura lábio-palatina (Artigo científico II)</i>	76
6. Conclusões	97
7. Referências	98
8. Anexo	123
8.1. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	123

Resumo

Fissuras lábio-palatinas não sindrômicas (FL/PNS) representam um dos mais comuns defeitos congênitos e são distribuídas em quatro categorias distintas anatomicamente: fissuras isoladas do lábio (FL), fissuras do lábio e palato (FLP), fissuras isoladas do palato (FP) e fissuras raras da face. As FL/P possuem etiologia complexa e multifatorial, incluindo fatores genéticos e ambientais. Entre os fatores ambientais estão às viroses, os medicamentos, o tabaco, o álcool, a deficiência de ácido fólico, a idade materna e paterna, a ordem de paridade, o intervalo interpartal, além de outros fatores que também têm sido relacionados com as FL/P. Embora a origem das FL/P seja multifatorial, os genes responsáveis por essas alterações ainda são pouco conhecidos. A incidência das FL/P varia de acordo com a localização geográfica e possui uma distribuição média de 1 caso para cada 700 nativos. Os objetivos deste estudo foram: (1) avaliar a incidência familiar de FL/PNS e (2) analisar a relação entre os fatores de risco ambientais (idade materna, idade paterna, ordem de paridade e intervalo interpartal) e a ocorrência de FL/PNS. Para o primeiro objetivo, foram avaliados 185 pacientes, do Centro para Reabilitação de Anomalias Crânio-faciais - "Centrinho", Alfenas, Minas Gerais, Brasil, com FL/P, assistidos no período de 2004 a 2008. Dos 185 prontuários analisados, foram obtidas informações referentes ao tipo de FL/P dos pacientes, às características sócio-econômicas dele e a relação desses fissurados com os parentes também afetados por FL/P. Da população avaliada, 42 indivíduos apresentaram FL, 109 FLP e 34 FP ($p < 0,001$). Dos participantes ($n=185$), 65 (35,13%) mostraram história familiar positiva para fissura e 120 (64,86%) história familiar negativa ($p < 0,001$). Verificaram-se diferenças estatísticas entre os grupos de fissuras, de acordo com o tipo de fissura e a história familiar positiva ($p < 0,001$). Esse estudo confirmou a

existência de dois grupos de fissuras distintas geneticamente (FL/FLP e FP). Do total (n=185), 151 pacientes apresentaram FL/FLP, sendo que 57 (35,13%) mostraram história familiar positiva para fissura. Desses indivíduos com FL/FLP, apenas 2 (3,5%) apresentaram FP. Dos 34 pacientes restantes, que tinham FP, 8 (23,5%) mostraram história familiar positiva para fissuras. Dentre eles, 6 (75%) apresentaram FP e 2 (25%) FLP. Para o segundo objetivo, foi realizado estudo caso-controle, avaliando 100 crianças com FL/PNS e 100 crianças sem alterações clínicas. As variáveis de análise (idade, cor de pele, gênero, classificação das FL/P, idade materna e paterna, ordem de paridade e intervalo interpartal) foram obtidas a partir de um questionário, que foi utilizado, posteriormente, para construção do banco de dados e realização das análises, por meio do programa SPSS 17.0. Os resultados foram analisados com risco relativo para cada variável, para estimar *odds ratio* com intervalo de confiança de 95%, seguido de análise bivariada e multivariada. Dentre as 200 crianças, 54% foram do gênero masculino e 46% do feminino. Com relação à cor da pele, houve prevalência de feoderma, leucoderma e melanoderma respectivamente. Os tipos de FL/P mais comuns foram as FLP (54%), as FL (30%) e as FP isolada (16%). Com relação aos fatores de risco ambientais, a idade materna foi significativa estatisticamente ($p < 0,05$), porém idade paterna, ordem de paridade e intervalo interpartal não mostraram associação estatística significativa com a ocorrência de FL/PNS. Após a realização dos dois estudos, concluiu-se que: em uma população de 185 indivíduos, assistidos em um serviço de referência brasileiro para reabilitação de deformidades crânio-faciais foi verificada a incidência familiar positiva de FL/PNS em 35,13% dos pacientes avaliados no período de 2004 a 2008. Além disso, foi observada a existência de dois grupos de FL/P distintos (FL/FLP e FP). Em relação à incidência familiar para FL/P, em ambos os grupos

estudados (FL/FLP e FP), dentre os parentes de primeiro grau, os primos foram os mais acometidos pelas fissuras. Referente ao estudo para análise dos fatores de risco ambientais para FL/PNS verificou-se a associação entre a idade materna e o risco aumentado para FL/P. Porém, a idade paterna, a ordem de paridade e o intervalo interpartal não foram estatisticamente significantes para FL/P.

Palavras chave: Fissura lábio-palatina, Fatores de risco ambientais, Estudo caso-controle, Incidência familiar.

Abstract

Cleft lip and palate non-syndromic (CL/PNS) is one of the most common birth defects and there are four categories of CL/P with anatomical differences: cleft lip isolated (CL), cleft lip and palate (CLP), cleft palate isolated (CP) and clefts rare of face. The CL/P has a complex and multifactorial etiology that includes both genetic and environmental components. Among the environmental factors, viruses, drugs, tobacco, alcohol, folic acid deficiency, maternal and paternal age, birth order, interpregnancy interval, and others have been associated with CL/P. Although the etiology of CL/P is multifactorial, the genes responsible for the development of alterations not been found. The incidence of CL/PNS occurs in a wide geographic distribution, with an average birth prevalence of 1/700. The aim of study was: (1) evaluation of family incidence of CL/PNS and (2) analyze the relationship between environmental risk factors (maternal and paternal age, birth order and interpregnancy interval) and occurrence of CL/PNS. For first objective, to investigate the family incidence of CL/PNS we investigated 185 patients receiving treatment at the Center for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies – “Centrinho”, Alfenas, Minas Gerais state, Brazil, during 2004-2008. Of the 185 individuals, the relation between the type of CL/P, sociodemographic and personal characteristics of affected and her/his cleft relatives is obtained. The individuals were 42 carriers of CL, 109 with CLP (joined in one group) and 34 with CP ($p < 0.001$). Of the total of participants ($n = 185$), 65 (35.13%) had presented positive history of cleft in their families and 120 (64.86%) negative history ($p < 0.001$). There were differences between the cleft groups according with type of clefts and familial positive history ($p < 0.001$). The study confirmed the existence of two genetic groups. In the group of 151 patients with CLP or CL, 57 (35.13%) showed positive history for cleft. These patients CP were

observed in only 2 (3.5%) of the relatives. However, in the group of 34 patients with CP, 8 showed positive history for cleft. CP was observed in 6 (75%) of the relatives, and the remaining having a positive history of CLP (25%). For second purpose, study was become fulfilled case-control, evaluating 100 children with non-syndromic CL/P and 100 children without clinical alterations. The analysis dimensions (age, color of skin, gender, classification of the FL/P, paternal, maternal age and birth order interpregnancy interval) had been gotten from a questionnaire, being later, constructed to data base and the analyses carried through for program SPSS 17.0. The results had been analyzed with relative risk for each variable, estimate odds ratios with reliable interval of followed 95% of bivariated and multivariated analysis. Among the 200 children, 54% were males and 46% females. With regard to the color of the skin, it had prevalence, respectively, of brown, white and black. It was found that 54% of patients had CL/P, 30% CL and 16% CP isolated. Although with a limited population, association between age maternal was verified with risk increased for FL/P, however paternal age, order of parity and interpartal interval had not shown significant statistical for CL/P. After the accomplishment of the two studies, concluded that: in a population of 185 individuals attended in a Brazilian service of reference for cranium facial deformities were verified positive familial of CLP/NS in 35.13% of the patients during 2004-2008 years. The study confirmed the existence of two genetic groups (CL/CLP and CP). In relation to the familiar incidence for CLP in both the studied groups (CL/CLP and CP) among the relatives of first degree, the cousins had been more affected by clefts. Referring to the study for environmental risk factors analysis for CL/PNS was verified association between age maternal with risk increased for CL/P. However paternal age, order of parity and interpartal interval had not shown significant statistical for CL/P.

Key words: Cleft lip and palate, Environmental risk factors, Case-control study, Family incidence.

1. Introdução

As malformações orofaciais constituem a forma mais comum de anomalia congênita e, atualmente, representam o problema de saúde pública de maior expansão em termos de cuidados com os indivíduos que apresentam essas deformidades (Birnbaum *et al.*, 2009). Entre as alterações orofaciais, as mais prevalentes são as fissuras lábio-palatinas (FL/P). As FL/P podem ocorrer de forma isolada, não sindrômica, como fenótipo específico, ocorrendo aproximadamente em 70% dos casos. Também podem se apresentar em associações ou síndromes, o que corresponde a 30% dos casos (Martelli-Júnior *et al.*, 2007; Vieira, 2008).

Embriologicamente, as fissuras são resultantes de defeitos primários na fusão dos processos crânio-faciais que formam o lábio, o palato primário e o secundário. Isso ocorre no primeiro trimestre do desenvolvimento intra-uterino (Wantia e Rettinger, 2002). Assim, em decorrência dos defeitos embriológicos, as FL/P podem ser clinicamente classificadas em: fissuras isoladas do lábio (FL), fissuras isoladas do palato (FP), fissuras envolvendo lábio e palato (FLP) e fissuras raras da face (Spina *et al.*, 1972).

A incidência das FL/P varia de acordo com a localização geográfica, a raça e a condição sócio-econômica dos pacientes (Cobourne, 2004). Verificam-se em média uma distribuição mundial de 1 caso para cada 700 nativos (Vieira, 2008). Martelli-Júnior *et al.* (2006) verificaram, no Centro para Reabilitação de Anomalias Cranio-faciais, “Centrinho”, no município de Alfenas, Minas Gerais, Brasil, a incidência de 1,46 FL/P para cada 1.000 nativos.

Estudos revelam que a população asiática, os ancestrais dos nativos americanos e os europeus do norte apresentam uma maior incidência de FL/P (Mossey e Little, 2002). Os africanos e os descendentes dessa raça apresentam

maior incidência de FP isolada (Vieira, 2008). Investigações científicas ressaltam que a cada dois minutos nasce uma criança com FL/P no mundo. Diariamente, nascem 660 crianças com esse problema, sendo observados, anualmente, 235 mil novos casos de fissuras. Com o crescimento da população mundial, estimam-se um adicional de 3.200 novos casos anuais de FL/P (Kot e Kruk-Jeromini, 2007).

Não há dúvidas de que as FL/P tiveram um grande progresso em termos de conhecimento etiológico na última década, quando comparadas a outros defeitos verificados no nascimento, particularmente em relação aos fatores genéticos (Vieira, 2008). Com relação à etiologia, as FL/P são consideradas multifatoriais, envolvendo fatores genéticos e ambientais. Assim, a patogênese das FL/P proporciona amplas oportunidades para identificar genes candidatos a essa anomalia; analisar fatores de risco e interações ambientais; e conhecer melhor a embriologia, particularmente em seus distúrbios (Murray, 2002).

Entre os fatores de risco ambientais para FL/P destacam-se o fumo, o álcool, a idade materna e paterna, os medicamentos, a ordem de paridade, o intervalo interpartal e as deficiências de ácido fólico (Zeiger e Beaty, 2002; Vieira, 2008). A identificação de fatores modificadores do ambiente representa o primeiro passo para prevenção e para a melhor compreensão das alterações crânio-faciais como as FL/P.

Baseado na escassez de centros de referências em deformidades crânio-faciais e no número reduzido de estudos envolvendo a população brasileira com FL/PNS, essa investigação científica avaliou: (1) a incidência familiar de FL/PNS em indivíduos com 1º grau de parentesco com o paciente fissurado e (2) a relação de fatores de risco ambientais com a ocorrência de FL/PNS, particularmente, a idade materna e paterna, a ordem de paridade e o intervalo interpartal.

2. Revisão da Literatura

2.1. Características Gerais

As FL/P têm acompanhado a existência da humanidade, sendo que as primeiras evidências de FL foram observadas em uma escultura indígena do século I da era cristã. O primeiro tratamento cirúrgico devidamente documentado ocorreu no ano 390 d.C., na China, sendo realizado por um físico que ficou conhecido, trezentos anos após, como “doutor dos lábios” (Millard Jr, 1976). O primeiro indivíduo a se preocupar com a prevalência das fissuras foi Frobellius, encontrando 118 casos entre 180.000 crianças, ou seja, 0,7 casos por mil crianças. Esse estudo foi realizado por ele em um hospital de *St. Petersburg*, durante o período de 1833 a 1864 (Fogh-Andersen, 1942). Várias investigações sobre a frequência das FL/P em diferentes países mostraram que ela prevalecia entre mongóis, era rara entre negros e ocupava posição intermediária entre caucasóides (Loffredo *et al.*, 1994).

Estudos sobre a prevalência de FL/P evidenciam ser relativamente alta essa malformação na população (Vieira, 2008). Em pesquisas realizadas em dezessete estados americanos a relação encontrada foi de 1:961 nativos (Donahue, 1965); em Paris foi 1:950 (Psaumé, 1966); em Washington 1:543 (Emanuel *et al.*, 1973) e nas Filipinas 1:94/100 (Murray *et al.*, 1997).

No Brasil, os estudos são escassos, destacando-se os de Fonseca e Rezende (1971), que registraram, em São Paulo, uma relação de 1:673 nativos; Menezes (1988) encontrou, em Recife, uma relação de 1:557; Capelozza Filho e Silva Filho (1992) encontraram, em Bauru, uma relação de 1:650 nascimentos. Martelli-Júnior *et al.* (2006) relataram, no município de Alfenas, sul de Minas Gerais, a ocorrência de 1,46 casos de FL/P para cada 1.000 nascimentos anuais.

As FL/P são consideradas relevantes para o desenvolvimento anatômico, funcional, social e afetivo. Essa malformação crânio-facial na relação social e no desenvolvimento do indivíduo é potencializada pela integração pais/filho, estabelecida, sobretudo, pela mãe. Pode haver, nesses casos, tanto uma aceitação surpreendida quanto uma recusa do neonato pela família (Duarte e Leal, 1999). Sendo assim, as crianças com FL/P e seus familiares experimentam um significativo estresse crônico (Tobiasen, 1990).

As FL/P constituem um importante problema de saúde pública pela freqüência com que ocorrem, necessitando de abordagem multiprofissional para que o tratamento seja adequado. A equipe que cuida desse tipo de anomalia deve ser constituída por médicos, psicólogos, fonoaudiólogos, nutricionistas, assistentes sociais, fisioterapeutas e cirurgiões dentistas. O período da terapêutica é prolongado, ocupando lugar de destaque entre as demais malformações no nascimento. A reabilitação do paciente com FL/P inicia-se desde o nascimento da criança e persiste até a idade adulta, englobando diversos procedimentos cirúrgicos e não cirúrgicos (Cardoso *et al.*, 2005, Paranaíba *et al.*, 2009). Essa equipe multiprofissional deve atuar de forma interdisciplinar, propiciando ao indivíduo, com deformidade facial, o necessário ajustamento à sociedade (Cerqueira *et al.*, 2005).

No Brasil, verifica-se um número limitado de centros multiprofissionais especializados no tratamento das deformidades crânio-faciais. A reabilitação é feita, geralmente, de modo parcial e inadequado, muitas vezes realizada por profissionais não qualificados. A atuação isolada desses profissionais, além de não resolver o problema, pode agravá-lo ainda mais, impedindo que a correção completa ocorra de maneira satisfatória (Cardoso, 1999, Monlleo *et al.*, 2009).

2.2. Embriologia da face

A FL/P resulta da malformação congênita decorrente de falhas no desenvolvimento ou na maturação dos processos embrionários, entre a 4ª e a 8ª semana de vida intra-uterina, período em que ocorre a formação de estruturas orgânicas como cérebro, olhos, órgãos digestivos, língua e vasos sanguíneos. Por volta da 6ª semana do desenvolvimento embrionário, as estruturas faciais externas completam a fusão e as internas se completarão até o final da 8ª semana (Altmann, 1997; Montadon *et al.*, 2001).

A formação da face e da cavidade oral são processos complexos que envolvem o desenvolvimento de múltiplos eventos teciduais que devem se unir e se fundir de modo extremamente ordenado (Neville *et al.*, 2008) (Figura 1). Os distúrbios ocorridos durante esses processos, assim como os distúrbios nos genes controladores desses mecanismos e/ou a inibição deles, por agentes teratogênicos, podem resultar na ocorrência de FL/P. Por isso, o desenvolvimento da região orofacial depende da interação de vários fatores, incluindo diferenciação, crescimento, adesão, sinalização celular e apoptose (Prescott *et al.*, 2001).

O mesênquima da face primordial surge a partir de células da crista neural, que rompem o limite ectodermal–mesenquimal e migram para o tecido adjacente como células ectomesenquimais. A migração e a proliferação dessas células são essenciais para o desenvolvimento facial. Esses eventos biológicos de formação da face são controlados por diversos genes, como a família de genes homeobox, SHH (*sonic hedgehog*), OXT (*orthodontical*), GSC (*gosecoid*), DLX (*distalless*) e MSX (*muscle segment homeobox*). Esses genes, em condições normais, são derivados da crista neural e são expressos no ectomesênquima. Dessa forma, muitos desses genes têm sido associados à patogênese das FL/P (Silva, 2007; Vieira, 2008). Como

manifestação clínica da alteração embriológica, as FL/P podem ser categorizadas em 3 grupos distintos, representados pelas FLP, FL e FP (Langman, 1982).

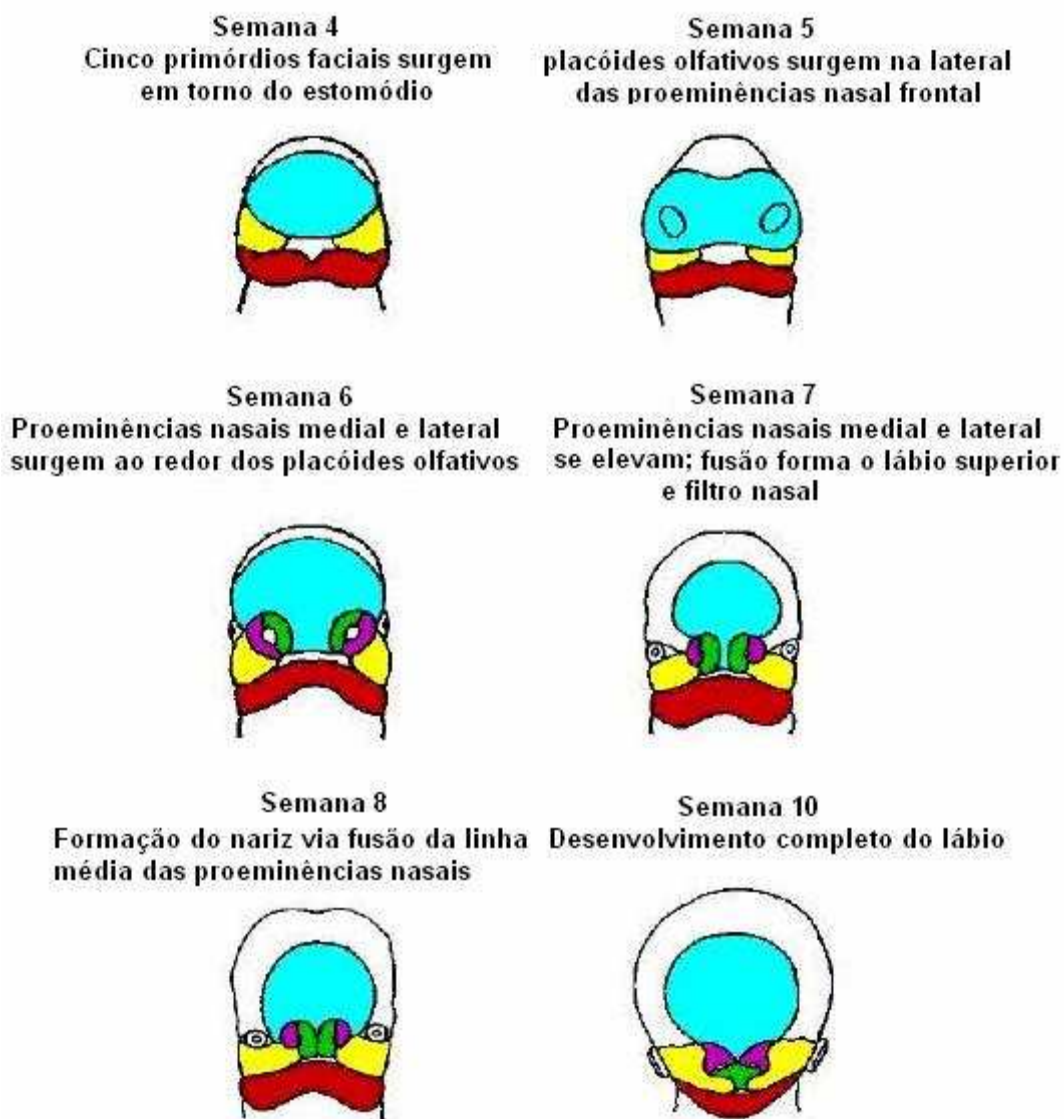


Figura 1: Desenvolvimento normal das estruturas da face em humanos. As cores representam as seguintes proeminências: azul=frontonasal; amarelo=maxilares; vermelho=mandibulares; roxo=nasais laterais e verde=nasais mediais <http://www.biomed2.man.ac.uk/ugrad>.

2.3. Desenvolvimento do lábio

Os arcos branquiais surgem em torno do estomódio ou boca primitiva durante a 4ª semana de desenvolvimento humano, a partir de cinco primórdios: uma proeminência frontonasal, duas proeminências maxilares bilaterais e duas proeminências bilaterais mandibulares (Ferguson *et al.*, 2000). O primeiro dos cinco arcos branquiais é composto por mesoderma e células da crista neural, que dará origem ao tecido que formará o lábio e o palato primário (Ito *et al.*, 2003).

Durante a 5ª semana de desenvolvimento, de ambos os lados da parte inferior da elevação frontonasal, formam-se espessamentos bilaterais denominados placóides nasais. Saliências nasais médias e laterais em forma de ferradura desenvolvem-se ao redor dos placóides nasais. As saliências maxilares crescem e se aproximam uma da outra e também das saliências nasais mediais. Na 6ª e 7ª semanas gestacionais, as saliências nasais mediais fundem-se uma com a outra e com as saliências maxilares (Diewart e Shiota, 1990; Carstens, 2002). Ao se fundirem as saliências maxilares mediais formam o segmento intermaxilar da maxila. Esse segmento origina: (1) filtro do lábio superior, (2) parte pré-maxilar da maxila e gengiva associada e (3) palato primário. As porções laterais do lábio superior, a maior parte da maxila e o palato secundário são formados a partir das saliências maxilares (Moore, 1993). Por volta da 8ª semana de desenvolvimento, o nariz é formado pela fusão das proeminências nasais médias. Caso o filtro nasal não seja preenchido por tecido conjuntivo adicional, a fusão nesse ponto pode falhar, conforme o crescimento e o desenvolvimento da região. Essa falha pode ocorrer uni ou bilateralmente, gerando a fissura labial isolada (Brand e Isselhard, 2003).

Nesse contexto, o lábio forma-se normalmente durante a 6ª e 7ª semana de desenvolvimento. Porém, uma falha na fusão do lábio pode comprometer a fusão

subseqüente das prateleiras palatinas (palato primário), que não se fundem completamente até a oitava ou nona semanas. Por isso, a FP é vista frequentemente com a FL (Jones, 1998).

2.4. Desenvolvimento do palato

O palato é composto por duas partes: o palato primário, parte frontal, que corresponde a 10% do palato, e o palato secundário, correspondente a 90% dos palatos duro e mole. O desenvolvimento do palato ocorre entre a 5ª e a 12ª semana de formação do feto. O palato primário é formado pela fusão das proeminências nasais médias durante as 6ª e 7ª semanas de desenvolvimento. Em seguida, uma massa de mesoderma forma-se entre as proeminências maxilares, originando o palato primário, que inclui os 4 dentes incisivos maxilares (Silva, 2007).

Durante a 6ª semana de desenvolvimento inicia-se a formação do palato secundário, quando os folhetos palatais crescem a partir das proeminências maxilares. Esses folhetos ficam posicionados verticalmente de ambos os lados da língua. Durante a 7ª semana, a língua move-se para baixo e os folhetos palatais se elevam tomando a posição horizontal por cima da língua. Os folhetos horizontais aproximam-se na região média na 8ª semana. Em seguida, na 9ª semana, inicia-se a fusão desses folhetos, começando pelo meio e movendo-se, anterior e posteriormente, ao mesmo tempo. Durante esse processo, o epitélio medial dos dois folhetos se funde. Esse epitélio, entre os dois folhetos, desaparece dando espaço a um tecido uniforme composto por células mesenquimais (Moore e Persaud, 1990; Kerrigan *et al.*, 2000). A migração e a apoptose das células epiteliais, como também a transformação das células epiteliais em mesenquimais, têm sido sugeridas como mecanismo para a eliminação da junção epitelial, mas esse processo ainda não é

totalmente entendido (Martinez-Alvarez *et al.*, 2000; Cuervo e Covarrubias, 2004; Takahara *et al.*, 2004).

A FP resulta de uma falha de fusão no palato primário, no secundário ou em ambos. O fenótipo pode variar desde a úvula bífida até a completa fissura do palato, podendo ocorrer isoladamente ou em conjunto com a fissura de lábio (Silva, 2007). Desse modo, a FP pode ocorrer devido a uma falha em um dos três principais processos de desenvolvimento do palato: crescimento dos folhetos palatais, elevação dos folhetos palatais sobre a língua ou fusão dos folhetos (Saxén, 1974; Thompson e Thompson, 1976).

2.5. Incidência

A incidência de FL/P na população varia de acordo com a origem étnica, localização geográfica, gênero e *status* socioeconômico (Murray, 2000, 2002; Mossey e Little, 2002; Martelli-Júnior *et al.*, 2006). Verifica-se que indígenas americanos e asiáticos apresentam a maior incidência, 1:500 nascimentos, seguida pelos caucasianos, 1:1.000 nascimentos, enquanto os africanos apresentam a menor incidência, 1:2.500 nascimentos (Murray *et al.*, 1997; Kromberg e Jenkins, 1982; Mossey e Little, 2002).

Considerando os aspectos epidemiológicos das FL/P, estudos foram realizados tanto no âmbito nacional como internacional. Fogh-Andersen (1961) avaliou dados de 2.355 pacientes e constatou uma relação de aproximadamente 1 caso de FLP em cada 1.000 nascimentos. Gregg *et al.* (1994), na Irlanda do Norte, entre 1980 e 1990, constataram incidência de 1,28 casos por 1.000 nativos. No Brasil, Nagem-Filho *et al.* (1968), observaram ocorrência de 1:650 nascimentos, na cidade de Bauru, São Paulo. Ainda no Brasil, Arce *et al.* (1968), em regiões urbanas

e rurais do do estado de Minas Gerais, verificaram incidência de aproximadamente 0,82:1.000 nascimentos. Martelli-Júnior *et al.* (2006), estudando a população do município de Alfenas, Minas Gerais, entre os anos de 1986 a 1998, verificaram a incidência de 1,46:1.000 nativos.

Alguns estudos indicam que os filipinos e os chineses nascidos nos Estados Unidos, com uma melhor condição socioeconômica, têm uma menor incidência de FL/P e FPNS do que aqueles nascidos nos próprios países (Murray *et al.*, 1997; Croen *et al.*, 1998; Tolarova e Cervenka, 1998). Esses dados dão suporte aos achados de que indivíduos nascidos em condições socioeconômicas mais baixas têm um risco aumentado para FL/PNS (Chung *et al.*, 1987; Cembrano *et al.*, 1995). As diferenças observadas entre os diferentes *status* socioeconômicos podem estar relacionadas a fatores ambientais como ingestão de vitaminas, nutrição ou assistência médica disponível (Silva, 2007).

2.6. Relação entre ocorrência de FL/P nos gêneros masculino e feminino

Estudos indicam que existe diferença entre a incidência das FL/PNS entre os gêneros masculino e feminino. As FL/PNS, de um modo geral, são mais frequentes no gênero masculino comparado ao feminino, isto é 2:1 (Tolarova, 1987; Loffredo *et al.*, 2001; Wyszynski, 2002). Estima-se que de 60% a 80% dos portadores de FL/P são do gênero masculino (Fraser, 1971). Neville *et al.* (2008) relataram que quanto mais grave o defeito, maior a predileção pelos homens. Quando as FL/PNS são analisadas separadamente, também existem diferenças entre os gêneros. Para FL observa-se uma relação entre o gênero masculino e feminino de 1,5:1; e para FLP, uma razão de 2:1, respectivamente entre masculino e feminino (Fraser, 1980; Owens *et al.*, 1985). Por outro lado, a FP é mais comum no gênero feminino,

ocorrendo numa razão de 1,5:1 (Wyszynski, 2002). Existem evidências de que essa razão entre gênero masculino e feminino para FP aumenta de acordo com a gravidade do fenótipo (Fogh-Andersen, 1942).

2.7. Características clínicas e classificação das FL/P

As FL/P constituem as anomalias congênitas mais comuns da área crânio-facial. Em várias partes do mundo, a ocorrência de FL/P é maior que a frequência de defeitos do tubo neural e a síndrome de Down (OPCS, 1995). Clinicamente, as FL/P são decorrentes da falta de fusão embrionária do lábio e/ou palato (Freitas, 1998). Surgem na vida pré-natal, quando a formação da face representa um dos complexos eventos do desenvolvimento embrionário, associado aos fatores filo e ontogenéticos (Freitas, 1998). A forma de apresentação clínica das FL/P varia, consideravelmente, apresentando-se desde a fissura submucosa, a úvula bífida até FLP bilateral completa (Huang *et al.*, 2007).

Em relação à extensão anatômica, 80% dos casos de FL são unilaterais, e 20% bilaterais. Aproximadamente 70% das FL ocorrem no lado esquerdo (Neville *et al.*, 2008). A razão entre as FL unilaterais esquerda, fissuras unilaterais direita e fissuras bilaterais é de 6:3:1, respectivamente (Lettieri, 1993). Estudo avaliando 126 crianças brasileiras portadoras de FL/P, não sindrômicas, evidenciou maior ocorrência de FLP, seguidas respectivamente, pelas FL e FP, isoladas (Martelli-Júnior *et al.*, 2007). Recentemente, essa distribuição clínica foi ratificada pelo grupo de estudos de deformidades crânio-facias do “Centrinho” (Paranaíba *et al.*, 2009).

Em função das diferentes apresentações clínicas das FL/P, existem diversos critérios de classificação, baseando-se em aspectos variados como, por exemplo, características morfológicas (Tolarova e Cervenka, 1998) e embrionárias (Kriens,

1990; Kernahan, 1990). A partir das classificações de Davis e Ritche (1923) e Veau (1971) surgiram diversas classificações, destacando-se a de Spina *et al.* (1972) e Spina (1973), que possui como referência anatômica o forame incisivo (Figura 2). Essa classificação mostra-se simples e prática para equipes multiprofissionais atuarem, sendo dividida em quatro diferentes categorias: **Grupo I** (Figuras 3 e 4) – **FL** – fissuras pré-forame incisivo, unilateral incompleta/completa; bilateral incompleta/completa; mediana incompleta/completa; **Grupo II** (Figura 5) – **FLP** – fissuras trans-forame incisivo, unilateral e bilateral; **Grupo III** (Figura 6) – **FP** – fissuras pós-forame incisivo, completa e incompleta e **Grupo IV** – fissuras raras da face.



Figura 2: Representação anatômica do forame incisivo.

<http://www.forp.usp.br/laciro/servico/forinc.htm>.

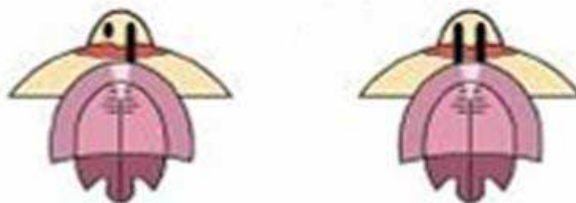


Figura 3: Representação esquemática das fissuras pré-forame incompleta (Grupo I).



Figura 4: Representação esquemática das fissuras pré-forame completa (Grupo I).

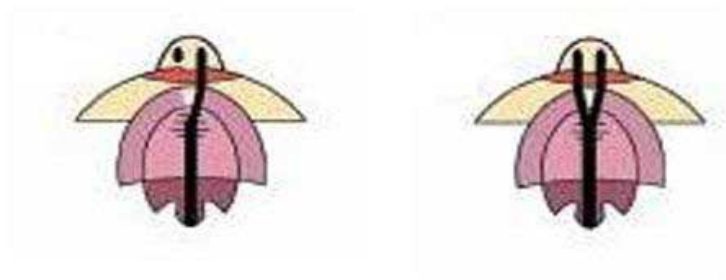


Figura 5: Representação esquemática das fissuras trans-forame (Grupo II).

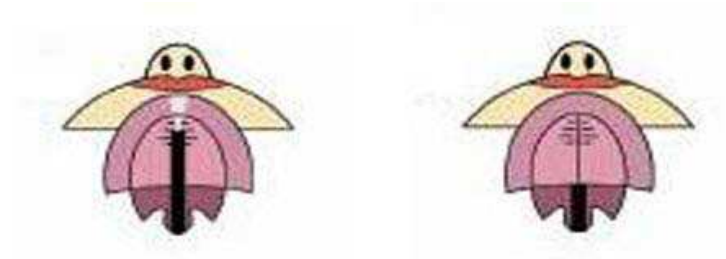


Figura 6: Representação esquemática das fissuras pós-forame incisivo (Grupo III).

Figuras 3, 4, 5 e 6: Representações esquemáticas das fissuras lábio-palatinas.

(Adaptado de Silva, 2007)³³

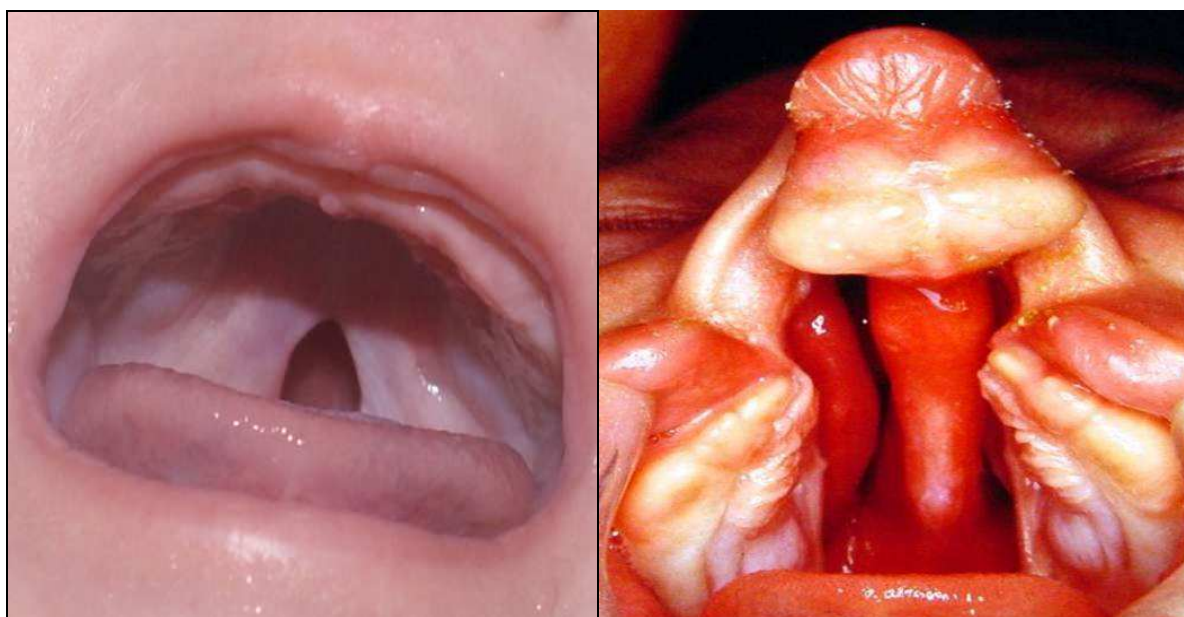
As fissuras pré-forame são aquelas que atingem o lábio, uni ou bilateralmente, são chamadas de incompletas, podendo chegar até ao forame incisivo, incluindo fissura do palato primário, quando então são denominadas completas. As fissuras pós-forame são aquelas que atingem o palato secundário, podendo atingir somente a parte mole, incompleta, como também as partes mole e dura do palato secundário, completa. As fissuras que atingem apenas a úvula também são chamadas de pós-forame. As fissuras trans-forame são aquelas que têm início no lábio, passam pelo forame incisivo e atingem o palato secundário (Silva, 2007). A Figura 7 ilustra casos clínicos das fissuras descritas.

Além das fissuras mencionadas, existem as fissuras raras da face, representadas pela fissura facial lateral, fissura facial oblíqua, fissura mediana do lábio superior, fissuras medianas alveolares anteriores da maxila, fissura mentoniana, entre outras. Entretanto, nos estudos que compõem essa dissertação não há presença de fissuras do grupo IV.



A) Fissura labial unilateral

B) Fissura labial bilateral



C) Fissura palatina

D) Fissura lábio-palatina

Figura 7: As imagens A, B, C e D, representam, respectivamente, as FL unilateral e bilateral, FP e FLP.

(Arquivo de imagens do Centro Pró-Sorriso – “Centrinho”).

2.8. Fissura de lábio e/ou palato *versus* fissura de palato isolada

Embriologicamente devem ser distinguidas as FL e FLP das FP, uma vez que o desenvolvimento e o mecanismo fisiopatológico de ambas são distintos (Duarte e Leal, 1999). Gorlin (2001) destaca que a FLP é mais comum que a FL ou FP isoladas, correspondendo a aproximadamente 50% dos casos em relação aos 25% de FL e 25% da FP. Fogh-Andersen (1942) relatou que FL, FLP e FP podem ter causas genéticas distintas ao observar que os indivíduos com FL e FLP raramente tinham parentes com FP. Dos 703 casos estudados, apenas 0,07% dos parentes de crianças com FL e FLP tinham FP, e a maioria desses eram parentes de segundo grau ou mais. No que diz respeito às FP apenas 0,24% dos parentes de crianças acometidos por essa anomalia apresentavam FL e FLP, e, novamente, eram parentes distantes.

Se a FL/FLP e a FP fossem geneticamente relacionadas, seria esperada a ocorrência mais freqüente de ambas em famílias com vários indivíduos afetados. Além disso, nenhum dos pares de gêmeos, especialmente os monozigóticos, apresentou ambas as fissuras, reforçando a idéia de que a FL/FLP e a FP são grupos genéticos distintos. Por essa razão, as FL e FLP são estudadas separadamente das FP quando se trata de fatores genéticos (Fogh-Andersen, 1942; Kot e Kruk-Jeromini, 2007).

2.9. Etiologia e fatores de risco

A etiologia e a patogênese das FL/P, particularmente as não sindrômicas, ainda são pouco conhecidas. Isso reflete a complexidade e a diversidade dos mecanismos moleculares que ocorrem durante a embriogênese, somado aos fatores genéticos e ambientais que influenciam a ocorrência das fissuras (Cobourne, 2004).

Fogh-Andersen, baseado em estudo de população na década de 40, do século passado, relatou que as FL/PNS têm forte componente genético (Fogh-Andersen, 1942). Enquanto, Warkany, nessa mesma década, propôs que anomalias crânio-faciais poderiam ser causadas também por exposição a fatores ambientais (Warkany *et al.*, 1943). Desde então, vários estudos com modelos animais, estudos genéticos e epidemiológicos, têm sido usados para identificar fatores envolvidos no desenvolvimento facial, em particular nas dismorfologias crânio-faciais (Murray, 1995). Investigações científicas têm estimado que cerca de 3 a 14 genes possam interagir e estar envolvidos na etiologia das FL/P, o que faz delas uma anomalia heterogênea (Schliekelman *et al.*, 2002, Vieira, 2008). Para Behrman *et al.* (1996) as FL/P resultam de fatores múltiplos, genéticos e não genéticos, cada um deles causando uma pequena perturbação do desenvolvimento embrionário facial (Behrman *et al.*, 1996).

A identificação dos fatores etiológicos envolvidos em uma doença é de grande importância, porque os conhecendo é possível melhorar a compreensão da doença e estabelecer medidas de prevenção (Zeiger e Beaty, 2002). Em relação às FL/P, particularmente, sabe-se que elas são multifatoriais, apresentando fatores de risco ambientais e genéticos (Lidral *et al.*, 1998; Lidral e Moreno, 2005), como se pode observar pela Figura 8. Entre os fatores de risco ambientais para FL/P destacam-se o fumo, o álcool, a idade materna e paterna, os medicamentos, a ordem de paridade, o intervalo interpartal e as deficiências de ácido fólico (Zeiger e Beaty, 2002; Vieira *et al.*, 2002; Vieira, 2008). Estudo realizado por Taher (1992) mostrou ainda que entre os fatores de riscos ambientais estão as doenças infecciosas, os agentes químicos, a dieta deficiente e o uso de drogas no período pré-natal; além

dos fatores de risco genéticos, incluindo mutações gênicas, interações entre genes e entre genes e ambiente (Vieira, 2008).

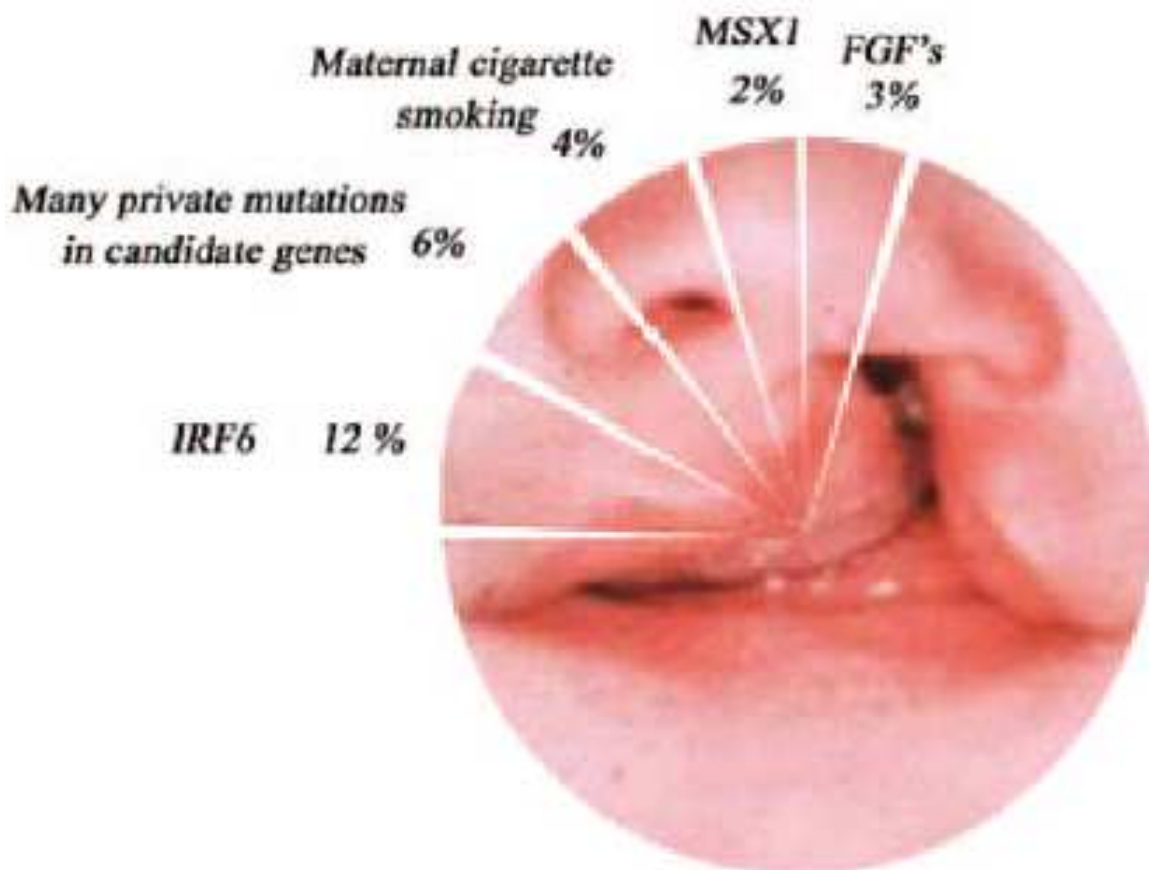


Figura 8: Esquema ilustrando os fatores de riscos ambientais e genéticos para FL/P (Vieira, 2008)³.

2.10. Fatores de risco ambientais

Existem diversos fatores ambientais conhecidos que podem estar relacionados à etiologia das FL/PNS, por desempenhar algum papel durante o desenvolvimento crânio-facial (Bender *et al.*, 2000; Vieira, 2008). Para Wyszynski e Beaty (1996), os fatores de risco mais bem documentados para FL/P são: a utilização de drogas antiepilépticas ou daquelas que funcionam como antagonistas do ácido fólico e o fumo, todos eles com atuação negativa no primeiro trimestre da gravidez. Entretanto, Christensen *et al.* (1999) afirmam que, apesar das exposições

maternas a fatores ambientais comuns, como álcool, fumo, deficiência vitamínica e intoxicação vitamínica, como, por exemplo, vitamina A, serem relatados por alguns autores como fatores de risco para FL/P, esses elementos de risco não apresentam resultados coincidentes na literatura. É importante ressaltar que o nível do ácido fólico, a exposição ao tabaco e o uso do álcool são de especial interesse na etiologia das FL/PNS, uma vez que poderiam ser controlados pela mãe durante a gestação (Bender *et al.*, 2000).

Em relação ao ácido fólico como fator de risco ambiental para FL/PNS, algumas investigações científicas sobre exposição intra-uterina ao folato incluem tanto suplementos como antagonistas. Estudo realizado com camundongos e ratos mostrou que a exposição a antagonistas do ácido fólico antes do período de desenvolvimento do palato resultou em 75% a 80% de embriões sobreviventes portadores de malformações como FL/P (Jordan *et al.*, 1977). Pesquisas com seres humanos mostraram que a suplementação materna com o folato reduz o risco de recorrência de FL/PNS para mulheres que já têm uma criança com fissura (Tolarova e Harris 1995; Shaw *et al.*, 1995; Czeizel *et al.*, 1999; Itikala *et al.*, 2001). Czeizel *et al.* (1999) sugeriram que uma dose alta de ácido fólico pode ser crucial enquanto que Itikala *et al.* (2001) mostraram que o benefício da suplementação apenas ocorre quando ela for efetuada antes do segundo ou do terceiro mês de gestação, sendo preferencial a suplementação desde o período periconcepcional. A suposta atuação do folato na etiologia das FL/PNS leva ao estudo de genes envolvidos nas vias metabólicas (Shaw *et al.*, 1995; Wyszynski *et al.*, 2000; de Paula, 2003).

Estudos sobre a atuação do tabagismo materno na etiologia das FL/PNS são contraditórios, porém, as evidências do envolvimento desse fator ambiental estão aumentando conforme mais estudos são desenvolvidos (Vieira *et al.*, 2002). Em

1987, Khoury *et al.* encontraram relação positiva entre o consumo de tabaco pela mãe e o aparecimento de FL/P no feto. Foi encontrada associação de dose-resposta entre mães fumantes e filhos com FL/P, categorizando as progenitoras como fumantes leves, moderadas e graves (Lieff *et al.*, 1999). O efeito parece ser dose-dependente, ou seja, quanto mais cigarros a mãe consumir por dia maior o risco para o feto (Beaty *et al.*, 1997; Chung *et al.*, 2000; Lorente *et al.*, 2000). Uma meta-análise de 24 estudos, realizada por Little *et al.* (2004), observou o aumento no risco para FLP e FP, devido ao tabagismo materno durante a gestação. Para a FLP o aumento foi de 1,34%, variando de 1,25% a 1,44%, e para FP foi de 1,22%, o que demonstra uma variação de 1,10% a 1,35%, respectivamente. Os autores caracterizam a associação como moderada, porém, estatisticamente significativa.

O consumo de álcool pela gestante tem sido investigado, relacionando-o com o aumento do risco para FL/P no embrião. Munger *et al.* (1996) revelaram que mulheres que consomem de 1 a 3 doses de bebida alcoólica por mês aumentam em 1,5% o risco de FL/P para o feto, sendo que esse risco é aumentado para 3,1% quando a mulher consome de 4 a 10 doses de álcool e para 4,7% quando a mãe consome mais de 10 doses de bebida alcoólica por mês, indicando um efeito dose-resposta. Investigações científicas com modelos animais, como o camundongo e a galinha, sugerem que a exposição ao álcool influencia o desenvolvimento das células da crista neural, o que está relacionado com as células e os fatores de crescimento que participam da formação do lábio e do palato (Kotch e Sulik, 1992; Cartwright *et al.*, 1995).

A exposição a medicamentos parece ter importante ação no mecanismo que interfere no desenvolvimento embriológico, resultando na falha parcial de fusão dos processos nasais médios e outras anormalidades do desenvolvimento (Leite *et al.*,

2005). Assim, a FL/P está associada com ao uso de drogas anticonvulsivantes em um período gestacional precoce (Leite *et al.*, 2005). Estatísticas norte-americanas estimam que cerca de metade das gestações não sejam planejadas e, portanto, muitas mulheres expõem inadvertidamente os fetos à ação de medicamentos (Leite *et al.*, 2005).

A variável idade materna e paterna tem sido considerada como fator de risco para as FL/P, embora numa meta-análise realizada por Vieira *et al.* (2002) os resultados apresentam-se contraditórios. Outro estudo que não encontrou relação de risco entre idade materna e paterna com FL/P foi o de Cunha *et al.* (2004), o mesmo foi demonstrado por Collares *et al.* (1995) e Vieira *et al.* (2002) onde afirmaram que a idade dos pais não influencia na presença de FL/P. Já os resultados encontrados pela pesquisa do *Missouri Monthly Vital Statistics* (2000) mostraram que a idade materna avançada é um fator de risco para FL/P.

Outros fatores ambientais associados à etiologia das FL/P encontrados na literatura são: o número de gestações e o intervalo interpartal (Vieira e Orioli, 2002). Em estudo realizado por Cunha *et al.* (2004) não foi verificada associação entre número de gestações e surgimento de FL/P, da mesma forma, foi relatado por Collares *et al.* (1995) numa pesquisa de caso-controle.

Para Nunes *et al.* (2007) um fator desencadeante para as FL/P é a baixa escolaridade. Shuler-Faccini *et al.* (2002) definiram que as populações de países em desenvolvimento, como o Brasil, apresentam características sociais, políticas e econômicas muito particulares para a compreensão de potenciais riscos teratogênicos, às quais uma mulher grávida pode estar exposta. Essas características incluem baixos níveis educacionais e econômicos da população, alta

incidência de doenças infecciosas e carenciais, além da prática freqüente da automedicação. Pode somar-se ainda a esses fatores, uma qualidade ambiental precária ou mesmo condições de trabalho insalubres durante a gravidez (Nunes *et al.*, 2007). Entre diversos fatores relatados como de risco para FL/P é citado, ainda, o baixo peso ao nascer (Conway e Wagner, 1966; Altemus, 1996) e a variação sazonal (Fraser, 1971; Tanaka, 1972; Natsume e Kawai, 1986).

2.11. Fatores de risco genéticos

Os genes responsáveis pelas FL/PNS não são apenas aqueles envolvidos no desenvolvimento das estruturas da cabeça e da face, mas também aqueles que são influenciados por perturbações ambientais durante o desenvolvimento embriológico (Prescott *et al.*, 2001; Vieira, 2008; Birnbaum *et al.*, 2009). Melnick *et al.* (1980) referem-se à susceptibilidade genética para agentes ambientais de forma que a exposição a esses agentes, em período crítico, levaria a um efeito teratogênico, quando se trata de um ser geneticamente predisposto.

Muitos estudos têm sido realizados na tentativa de determinar regiões cromossômicas e genes que possam estar envolvidos na etiologia das FL/PNS. Diferentes modelos de herança têm sido testados como heranças mendelianas, modelos poligênicos e a combinação de ambos. Diferentes métodos de análise estatística têm sido utilizados para desenvolver esses modelos. As mais recentes estimativas sugerem que de 3 a 14 genes possam contribuir para as FL/P (Vieira, 2008).

Os avanços nas análises quantitativas e moleculares têm feito dos estudos de ligação e associação ótimos métodos de investigação (Mitchell *et al.*, 2002). Esses métodos têm auxiliado muito na identificação de genes e *loci* candidatos para as

formas não sindrômicas. Modelos animais, particularmente o camundongo, têm contribuído, significativamente, para a compreensão desses distúrbios e tornaram-se uma maneira adicional para testar genes candidatos, por meio do estudo de fissuras surgidas espontaneamente nesses animais ou geradas por intermédio de mutações em camundongos “*knockouts*” (Prescott *et al.*, 2001)

A seleção dos genes candidatos é também realizada baseando-se em suas propriedades funcionais, no local e no momento de expressão, na localização cromossômica ou na homologia com modelos animais (Prescott *et al.*, 2001). O processo pelo qual cada gene candidato específico interfere no desenvolvimento facial varia de acordo com suas funções (Murray, 1995). Outra forma de seleção de genes candidatos para as FL/PNS atualmente utilizada é o estudo daqueles genes envolvidos nas formas sindrômicas das FL/P sendo que, para as FL/PNS, a fenocópia mais adequada seria a síndrome de Van der Woude, uma doença autossômica dominante que é a forma sindrômica mais comum de FL/P e apresenta como diagnóstico diferencial das FL/PNS, fístulas no lábio inferior e ocasional hipodontia (Paranaíba *et al.*, 2008).

Estudo epidemiológico realizado por Fogh-Andersen em 1942 verificou que descendentes de pacientes com FLP apresentavam freqüência maior FLP e descendentes de pacientes com FP apresentavam ocorrência maior de FP. Além disso, Fogh-Andersen (1967) observou que a hereditariedade poderia desempenhar papel importante no aparecimento das FLP e FL, enquanto fatores ambientais deveriam ser analisados no estudo das FP.

Hall (1993) citou que a predisposição genética tem sido, há longo tempo, estudada. De acordo com ele, um feto que tenha relação de parentesco com um neonato afetado tem entre 2% a 4% mais chances de desenvolver FL/P, quando

comparado com os 0,15% de risco para a população em geral. As evidências de que o desenvolvimento das FL/PNS envolve fatores genéticos vêm de investigações científicas com gêmeos e famílias que possuem vários indivíduos afetados por essa anomalia crânio-facial. Muitos estudos mostraram que a taxa de concordância entre os gêmeos monozigóticos é de aproximadamente 40% enquanto que nos gêmeos dizigóticos esta taxa é aproximadamente 5%. Se a etiologia das FL/PNS fosse apenas genética, a taxa de concordância entre gêmeos monozigóticos deveria ser de 100%. Entretanto, essas taxas sugerem que existe o fator genético, mas, também existem fatores ambientais envolvidos (Metrakos *et al.*, 1958; Mitchell e Risch, 1992; Christensen e Fogh-Andersen, 1993).

Outras evidências de que fatores genéticos atuam na etiologia das FL/PNS vêm do fato de que as FL/PNS ocorrem mais frequentemente entre parentes de portadores de fissuras orais do que na população em geral. Fogh-Andersen (1942) demonstrou que a frequência de FL/PNS era 40 vezes maior entre irmãos de probandos com fissuras orais do que na população em geral. Essa frequência também era aumentada entre outros parentes, mas diminuía de acordo com o distanciamento do grau de parentesco.

Diversos genes têm sido implicados na relação com as FL/P, embora apenas o IRF-6 tem apresentado consistência na literatura científica (Birnbbaum *et al.*, 2009). Entre os principais genes candidatos à associação com as FL/P, destacam-se: TGF- α , MSX1, TGF- β 3, BMP4, IRF-6, FGFR1, FOXE.

a) **TGF- α (Fator de Crescimento Transformante α)**

Considerado o primeiro gene a ser associado às FL/PNS (Ardinger *et al.*, 1989), os fatores de crescimento transformantes são polipeptídios biologicamente

ativos que apresentam homologia de aproximadamente 40% com o fator de crescimento epidermal (EGF) e compete com ele na ligação com o receptor de EGF, estimulando a fosforilação, produzindo resposta mitogênica (OMIM, 2009). O gene *TGF- α* está localizado na região cromossômica 2p11-p13, possui 6 éxons e codifica uma proteína de 160 aminoácidos ((Birnbaum *et al.*, 2009).

A atividade do *TGF- α* demonstrada em certas linhagens de células sugere que esse gene esteja envolvido não só na neoplasia, mas também contribua para a regulação do crescimento normal das células (Stoll *et al.*, 1992). Pesquisa de homologia feita no BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>) revelou uma identidade de 68 a 91% entre o *TGF- α* do ser humano e do camundongo (Machida *et al.*, 1999).

Estudos realizados com populações caucasianas como: australiana (Chenevix-Trench *et al.*, 1991), inglesa (Holder *et al.*, 1992), francesa (Stoll *et al.*, 1992), norte americana (Sassani *et al.*, 1993; Feng *et al.*, 1994; Pezzeti *et al.*, 1998) entre outras, demonstraram que existe associação do gene com as FL/P. Machida *et al.* (1999) relataram 5 variantes em regiões não codificantes conservadas do gene, encontradas no grupo caso desse estudo, mas não em 278 controles (Machida *et al.*, 1999). Para alguns autores a associação de *TGF- α* com as FL/PNS indicam que esse gene exerce um efeito modesto no risco para indivíduos parentes de pessoas afetadas com FL/PNS (Chenevix-Trench *et al.*, 1991; Mitchell e Risch, 1992; Farrall *et al.*, 1993). Além disso, em pesquisa realizada por Luetkeke *et al.* (1993) em camundongos “*knockouts*” para o gene *TGF- α* , eles não apresentaram fissuras, sugerindo que esse gene pode agir como um modificador, ao invés de ser um gene principal (Murray, 1995).

b) *MSX1 (Muscle Segment Homeobox)*

Mutações no gene *MSX1* têm sido encontradas em aproximadamente 2% dos casos de FL/P, mostrando que parte dos casos de fissuras é devido às mutações nesse gene (Jezewski *et al.*, 2003; Suzuki *et al.*, 2004; Vieira *et al.*, 2005). O gene *MSX1* está localizado na região cromossômica 4p16.1, possui 2 éxons, codifica uma proteína de 297 resíduos e regiões altamente conservadas entre as espécies, o que sugere um papel importante no desenvolvimento. Eles são genes *homeobox* e estão relacionados ao desenvolvimento do organismo durante a embriogênese (Satokata e Maas, 1994).

Os genes da família *MSX1* atuam subdividindo o embrião em grupos celulares, os quais apresentam potencial para se transformar em tecidos e órgãos específicos. As proteínas codificadas pelos genes *homeobox* possuem em comum um homeodomínio altamente conservado entre as espécies, cuja função é reconhecer seqüências específicas de DNA nos genes alvo, visando controlar a expressão desses genes por meio de ativação ou depressão das vias sinal-transdução (Ivens *et al.*, 1990; Bell *et al.*, 1993; Wyszynski, 2002).

Estudos de associação do *MSX1* com FL/P dão suporte para o papel do gene no desenvolvimento de fissuras em diferentes populações (Maestri *et al.*, 1997; Lidral *et al.*, 1998; Beaty *et al.*, 2001; Jugessur *et al.*, 2003), inclusive em populações sul americanas (Vieira *et al.*, 2003). Essas investigações indicam associação de uma variável alélica intrônica do gene com as FL/PNS (Beaty *et al.*, 2001; Jugessur *et al.*, 2003).

Estudo desenvolvido por Satokata e Maas (1994), em camundongos *knockouts*, observou que esses animais apresentavam, para o gene *MSX1*, FP e outras anomalias crânio-faciais, incluindo agenesia dentária e maxila reduzida

(Satokata e Maas, 1994). Além disso, o gene *MSX1* se expressa em áreas de interação epitélio-mesênquima no mesoderma, ectoderma e neuroepitélio, como também em áreas suturais, processos faciais, arcos branquiais, olhos, dentes, glândulas salivares, mamas e membros (Davidson, 1995; Wang e Sassoon, 1995; Peters e Balling, 1999; Zhang *et al.*, 1997). Múltiplas linhas de evidências sugerem que o gene *MSX1* está envolvido na promoção do crescimento e inibição da diferenciação (Blin-Wakkach *et al.*, 2001; Hu *et al.*, 2001). Uma disrupção no crescimento causada por mutações no *MSX1* poderia causar um atraso do crescimento facial e, conseqüentemente, uma fissura de palato primário ou secundário, consoantes com modelos animais (Satokata *et al.*, 1994; Wang *et al.*, 1995).

c) **TGF- β 3 (Fator de Crescimento Transformante β 3)**

Os fatores de crescimento transformantes codificados pelos genes TGF- β 3 são moléculas sinalizadoras extracelulares que influenciam a regulação do desenvolvimento em vertebrados e invertebrados. Eles desempenham papel importante na embriogênese, por meio de interações epitélio-mesênquima, proliferação celular, condrogênese e apoptose (Wyszynski, 2002). Esses fatores de crescimento são codificados pela família gênica *TGF* que inclui os genes: TGF- α , TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3.

O gene TGF- β 3 está localizado na região cromossômica 14q24 e se expressa, principalmente, nas células do epitélio da parte medial dos folhetos palatais. Esse gene é importante na adesão do epitélio medial e eliminação do epitélio entre os folhetos, logo após a fusão destes (Proetzel *et al.*, 1995). O TGF- β 3 possui 7 éxons e codifica uma proteína de 412 aminoácidos. Ele apresenta regiões

altamente conservadas alternadas com regiões de menor conservação entre as espécies estudadas (Proetzal *et al.*, 1995).

Estudos têm demonstrado que o TGF- β 3 age no palato como membro de vias de sinalização, estimulando a proliferação celular na linha média do epitélio, resultando na falha da fusão do palato (Cui *et al.*, 2003). Entretanto, os resultados de estudos com o gene TGF- β 3 e fissuras orais, ainda são controversos, pois há vários relatos mostrando associação desse gene com as FL/PNS (Sato *et al.*, 2001; Beaty *et al.*, 2002; Kim *et al.*, 2003; Ichikawa *et al.*, 2006), enquanto outros mostram a não associação dele com a FL/PNS (Lidral *et al.*, 1998; Tanabe *et al.*, 2000; Vieira *et al.*, 2003).

d) **BMP4 (Proteína morfogenética do osso 4)**

O gene *BMP4* se co-expressa, juntamente ao gene *DLX2*, no epitélio oral distal e regula a expressão dele (Thomas *et al.*, 2000). Esse gene e o *Fgfr8* cooperam e regulam a expressão do *Dlx2*, no epitélio e no mesênquima do primeiro arco branquial, no desenvolvimento de camundongos. O gene *BMP4* está localizado na região cromossômica 14q22-q23 e possui 4 éxons e codifica uma proteína de 408 aminoácidos. Essa proteína age como uma molécula reguladora vital que atua no desenvolvimento da indução do mesoderma, dos dentes, da formação dos membros, da indução óssea e do reparo de fraturas (OMIM, 2009).

O gene *BMP4* ativa a expressão do *MSX1* no desenvolvimento dos dentes incisivos em camundongos. Esse gene apresenta papel significativo na interação epitelial-mesenquimal que precede a formação dos dentes (Vainio *et al.*, 1993). A distribuição dos BMPs durante o desenvolvimento orofacial sugere importante papel desses genes na embriologia (Bennett *et al.*, 1995).

e) *IRF6* (Fator de Regulador de Interferon 6)

O gene *IRF6* faz parte de uma família de fatores reguladores da transcrição composta por 9 membros, que apresentam um domínio de ligação ao DNA altamente conservado. Com exceção dos membros *IRF1* e *IRF2*, os outros membros apresentam também um domínio de ligação à proteína (Eroshkin e Mushegian, 1999). A maior parte dos membros dessa família gênica é responsável por respostas à infecção viral pela mediação da transcrição dos interferons, com exceção do *IRF4* que está envolvido no desenvolvimento hematopoiético (Mamane *et al.*, 1999).

A região genômica do *IRF6* abrange aproximadamente 23Kb, sua transcrição resulta em um RNAm de 2171pb que produz uma proteína de 467 aminoácidos. Esse gene possui 10 éxons, com um conservado domínio de ligação ao DNA nos éxons 3 e 4 e um domínio SMIR/IAD localizado nos éxons 7 e 8 (Kondo *et al.*, 2002). Sua função era considerada desconhecida até que mutações nesse gene foram relatadas em casos da síndrome de Van der Woude (SVW) e da síndrome poplíteo pterígio, que é uma síndrome autossômica dominante alélica à SVW. O gene *IRF6* é o primeiro membro da família a mostrar importância no desenvolvimento estrutural (Kondo *et al.*, 2002; Paranaíba *et al.*, 2008).

Foi demonstrado que a expressão de *IRF6*, tanto com ratos como com tecidos humanos, ocorre em elevadas proporções nos tecidos da pele e do palato. Essa expressão ocorre na região mediana dos folhetos palatais antes e durante a fusão do palato. Contudo, o gene apresenta também alta taxa de expressão nos folículos capilares, dentes molares e genitália externa; todos eles encontrados como parte do fenótipo das SVW e PPS (Kondo *et al.*, 2002).

f) ***FGFR1*** (Receptor do Fator de Crescimento do Fibroblasto 1)

Os fatores de crescimento fibroblástico (*FGF1*, *FGF10*, *FGF16* e *FGF23*) controlam um amplo espectro de funções biológicas durante o desenvolvimento e também na vida adulta (Ornitz e Itoh, 2001). As atividades biológicas dos FGF são conduzidas por 7 receptores tirosina-quinase, principais proteínas codificadas por 4 genes (*FGFR1-FGFR4*). Algumas doenças e síndromes são causadas por danos na via de sinalização FGF, provocadas por mutações, incluindo as craniossinostoses, a displasia esquelética (*FGFR1-FGFR3*) e a síndrome de Kallman (Riley *et al.*, 2007). Essa síndrome possui como parte de seu fenótipo anosmia, hipogonadismo hipogonadotrófico e FL/P em aproximadamente 5% a 10% dos casos. Além disso, a síndrome de Kallman é causada por mutações no gene *FGFR1* (Dode *et al.*, 2003; Kim *et al.*, 2005). Riley *et al.* (2007), num estudo envolvendo 392 marcadores em todo genoma, em 220 famílias multiplex, mostraram correlação da região cromossômica 8p11-p23 como envolvida na etiologia das FL/PNS.

g) ***FOXE1*** (Forkhead Box E1)

O gene *FOXE1*, também chamado de FKHL15/TTF2, faz parte de uma família de fatores de transcrição, caracterizados pelo domínio de ligação ao DNA – o domínio *forkhead*. A função desse gene foi, primeiramente, investigada com relação ao desenvolvimento da tireóide (Zannini *et al.*, 1997; Clifton-Bligh *et al.*, 1998; Castanet *et al.*, 2002). De Felice *et al.* (1998) mostraram que os camundongos com ausência de ambas as cópias do *FOXE1* apresentaram hipotireoidismo neonatal ou completa ausência da glândula tireóide e FP.

As proteínas *forkhead* apresentam diversas funções que estão implicadas em uma grande variedade de processos biológicos, desde o desenvolvimento

embrionário até a regulação do crescimento e proliferação celular em tecidos adultos (Kaufmann e Knochel, 1996; Carlsson e Mahlapuu, 2002), estando envolvidas no padrão embrionário de formação (Dathan *et al.*, 2002). Análises *in vitro* do mecanismo de ação do *FOXE1* sugerem um papel desse gene como repressor transcricional (Zannini *et al.*, 1997; Perrone *et al.*, 2000). Os genes *FOXE1* têm sido identificados como fatores que se ligam a elementos regulatórios de genes expressos em células diferenciadas (Kaestner *et al.*, 1993). O gene *FOXE1* está implicado em 2 formas sindrômicas de FP (Clifton-Bligh *et al.*, 1998).

2.12. Risco de recorrência

O risco de recorrência indica a probabilidade de um parente do probando, afetado por uma determinada condição, também vir a ser afetado por essa mesma alteração. Esse indicador tem sido utilizado, muitas vezes, de forma empírica e depende do número de afetados na família, da gravidade da lesão, do gênero do indivíduo afetado, do grau de parentesco, entre outros fatores (Jorde *et al.*, 2004).

Assim, a razão do risco de recorrência consiste no risco da doença para o parente do probando, dividido pelo risco para a população em geral e, geralmente, é utilizada para o cálculo do risco de recorrência (λ_R) (Penrose, 1953). Para as doenças monogênicas, por exemplo, $\lambda_{irmã(o)}^{-1} = 2 (\lambda_{tio}^{-1})$, o risco é maior (Mitchell e Risch, 1993). Para as doenças poli ou oligogênicas, a λ_R diminui, significativamente, com o número de genes de menor efeito, $\lambda_{irmã(o)} = \lambda_{tio}^2$ (Farrall e Holder, 1992).

Os riscos de recorrência das FL/PNS são baseados em estudos de grandes conjuntos de famílias e são específicos para cada população. Nos Estados Unidos o risco de recorrência para FL/P, quando o defeito é unilateral, é de 2,7%. Para

defeitos bilaterais, 5,4%. Se os pais não são afetados, mas tem um filho afetado, o risco é de 4%, e quando há 2 filhos afetados, 10%. Se um dos pais é afetado, o risco de recorrência é de 4%. Se um dos pais é afetado e têm um filho afetado, 14% (Jorde *et al.*, 2004; Jones, 1997). Como era esperado, para uma doença multifatorial, o risco de recorrência cai na família de acordo com o parentesco, sendo 4% para irmãos e filhos, 0,7% para tios, tias e sobrinhos e 0,4% para primos de primeiro grau (Nora e Fraser, 1991).

2.13. Anomalias associadas às FL/PNS

As FL/P podem manifestar como uma anomalia congênita isolada, fazer parte de uma síndrome ou estar presente juntamente às diferentes alterações congênitas. Assim, há necessidade de uma cuidadosa investigação em busca de outras anormalidades em um paciente com FL/P (Ribeiro e Moreira, 2005).

Quanto à existência de anomalias associadas, 2% a 11% dos casos de FL/P possuem outras alterações congênitas, sendo 7% a 13%, quando há FL isolada e 13% a 50%, quando há somente FP (Gorlin *et al.*, 2001). A anomalia congênita mais comum nos casos de FL/P é a cardíaca. De todas as crianças com FL/P, 30% apresentam cardiopatia congênita. Se a FL é unilateral, a cardiopatia ocorre em 5% dos casos. Se for bilateral, em 12%. As anomalias esqueléticas acontecem em 11% dos casos de FL/P. A assimetria de orelha é observada em 21% dos casos (Jorgeson e Pashayan, 1990; Troviscal, 2002). Podem ocorrer, ainda, casos de FL/P com retardo de crescimento pré e pós-natal; insuficiência velofaríngeana; atresia de esôfago; anomalias de fusão em vértebras, de 15% a 20%, sendo 45% em cervical; anomalias olfatórias, 50% em casos de FP e anomalias do trato urinário, dentre outras. Além disso, os indivíduos com FL/P têm uma frequência 40 vezes maior, do

que a população em geral, para apresentar deficiência do hormônio de crescimento (Gorlin *et al.*, 2001).

Em relação à dentição dos pacientes fissurados, as anomalias dentais de forma, de número, de desenvolvimento, de tamanho e de erupção são freqüentes nesses pacientes, ocorrendo na dentadura decídua ou permanente, sendo que a maior ocorrência é na maxila. Essas anomalias parecem ser determinadas embriologicamente e podem ocorrer em diferentes fases do desenvolvimento dental. As anomalias de número ocorrem durante a formação inicial dos germes dentais; as de forma, durante a morfodiferenciação e as de posição, durante a erupção dos dentes (Silva, 1999; Letra *et al.*, 2007).

A região do incisivo lateral superior é o local principal de dentes supranumerários e agenesias (Bohn, 1950; Olin, 1964). A anodontia é a anomalia dental mais freqüente observada em pacientes com FL/P, afetando, principalmente, o incisivo lateral do lado da fissura. Dentes supranumerários, microdentes, erupção dentária ectópica, dente natal, neonatal, atrasos na erupção e na formação dentária também são anomalias que ocorrem nos fissurados (Letra *et al.*, 2007; Carvalho e Tavano, 2008).

2.14. Fissura lábio-palatina sindrômica versus não sindrômica

Aproximadamente 1 em cada 500 a 2.500 nativos apresenta algum tipo de fissura orofacial, podendo estar associada ou não à síndromes (Gorlin *et al.*, 2001). Nesse contexto, as FL/P podem ocorrer isoladamente ou em conjunto com outras alterações que caracterizam uma síndrome como, por exemplo, anomalias estruturais, atraso de desenvolvimento ou características dismórficas. Estudos sugerem que aproximadamente 70% dos casos de FL/P e 50% de FP não são

sindrômicas, ou seja, não estão associados a qualquer outra anomalia física e/ou do desenvolvimento (Saal, 1998, 2000; Tolarova e Cervenka, 1998; Stoll *et al.*, 2000). Os casos sindrômicos podem ser subdivididos entre as mais de 400 síndromes mendelianas conhecidas, agrupadas em síndromes de herança não caracterizada, síndromes monogênicas, formas associadas a distúrbios cromossômicos, especialmente a trissomia do 13 e aquelas resultantes de ação teratogênica, como, por exemplo, a embriopatia da rubéola, a talidomida e o uso de anticonvulsivantes (Thompson *et al.*, 1991; OMIM, 2009).

Dentre as síndromes com associação às FL/P, a síndrome de Van der Woude (SVW) (MIM #119300), também conhecida como síndrome das fossetas labiais e FL/P (Ye *et al.*, 2005; Martelli-Júnior *et al.*, 2006), é a forma sindrômica mais comum de fissuras orais, afetando aproximadamente 1 em cada 40.000 a 100.000 nativos (Rizos e Spyropoulos, 2004; Paranaíba *et al.*, 2008). Em média, de 1% a 2% dos indivíduos com FL/P são portadores da SVW (Wang *et al.*, 2003; Oberoi e Vargervik, 2005), sendo distinguíveis das FL/PNS pela presença das fossetas labiais (Rizos e Spyropoulos, 2004; Item *et al.*, 2005). De acordo com estudo realizado no Brasil, avaliando 11.000 indivíduos com FL/P, provenientes de um Centro de Pesquisa e Reabilitação para Pacientes com FL/P, a SVW foi identificada em 1,2% dos pacientes investigados (Onofre *et al.*, 1997).

Outra anomalia bem reconhecida e que é caracterizada por apresentar FP é a seqüência de Pierre Robin e pode ocorrer como um fenômeno isolado ou estar associada à ampla variedade de síndromes ou outras anomalias. Além disso, aproximadamente 5% das deleções e duplicações autossômicas que resultam em defeitos congênitos têm presença de FL ou FLP (Brewer *et al.*, 1999).

A busca por mutações em genes envolvidos nos casos síndrômicos de FL/P ou FP pode ajudar a desvendar o papel deles na etiologia das FL/PNS (Paranaíba *et al.*, 2008). Algumas formas síndrômicas de FL/P podem ser classificadas erroneamente como não síndrômicas devido à variabilidade fenotípica delas como, por exemplo, em casos da síndrome de Van der Woude, na qual a ausência das fístulas no lábio inferior torna o diagnóstico indiferenciável das FL/PNS, bem como a ausência de um histórico familiar associado. Aproximadamente 15% dos casos de SVW não apresentam as fístulas do lábio inferior (Burdick *et al.*, 1985). Outras síndromes cujo fenótipo inclui FL/P são as displasias ectodérmica e ectrodactilia (*EEC1*) (Celli *et al.*, 1999); displasia ectodérmica da Ilha Margarita (Sozen *et al.*, 2001); anquiloglossia e fissura de palato ligados ao X (Braybrook *et al.*, 2001); hipodontia ou anomalias dentárias associada a FL/P também vinculadas às características ectodérmicas causadas por mutações no gene *MSX1* (Vastardis *et al.*, 1996; Van den Boogard *et al.*, 2000; Jumlorgras *et al.*, 2001).

Estudos recentes relatam possível envolvimento do *locus* da SVW na etiologia das FL/PNS (Houdayer *et al.*, 2001; Zuccherro *et al.*, 2004; Ghassibe *et al.*, 2006). Houdayer *et al.* (2001) sugerem uma possível relação entre o *locus* da síndrome de Van der Woude e as FL/PNS, na qual esse *locus* agiria como modificador na etiologia das FL/PNS. Zuccherro *et al.* (2004) mostraram que entre dez populações estudadas, apenas o grupo da população brasileira pertencente a essa amostra revelou uma possível associação do gene *IRF6* com as FL/PNS. Esses dados, apresentados por Zuccherro *et al.* (2004), dão suporte a pesquisas mais detalhadas desse gene em amostras da população brasileira. Além disso, a SVW pode apresentar o fenótipo sobreposto de FL/P com FP na mesma família, o que é muito

raro no grupo de pacientes com FL/PNS e fissurados sindrômicos (Shotelersuk *et al.*, 2003; Vieira *et al.*, 2007; Martelli-Júnior *et al.*, 2007).

2.15. Tratamento multiprofissional

Os pacientes com FL/P devem submeter-se a um programa de recuperação com uma equipe multidisciplinar formada por médicos especializados em ginecologia e obstetrícia, genética, cirurgia plástica, pediatria, otorrinolaringologia, psiquiatria; cirurgiões dentistas especializados em cirurgia, ortodontia, prótese, odontopediatria; nutricionista; psicólogo; assistente social; fonoaudiólogo; enfermeiro, dentre outros profissionais. A composição da equipe que fará parte do tratamento de cada indivíduo com FL/P, dependerá do grau de complexidade das alterações apresentadas por esses pacientes (Paranaíba *et al.*, 2009).

O custo do tratamento de FL/P nos Estados Unidos é US\$ 101.000 por paciente e no Reino Unido, segundo os dados da OMS (2002), para o tratamento de 140 casos de FL/P foram gastos cerca de 6,4 milhões de libras/ano (WHO, 2002). No Brasil, não há um trabalho de estimativa dos custos para o tratamento de pacientes com FL/P (Ribeiro e Moreira, 2005).

a) Diagnóstico pré-natal

O diagnóstico precoce das FL/P pode ser realizado no pré-natal pela ultrasonografia a partir de 14 semanas de gestação (Gorlin *et al.*, 2001). Bunduki *et al.* (2001) avaliaram 40 fetos com diagnóstico pré-natal de FL/P, sendo 45% de FL, 47,5% de FLP e 7,5% de FP. Os autores consideram que as FL/P são excelentes marcadores para malformações associadas à aneuploidias. De acordo com esses autores, o caráter isolado da FL/P é um excelente prognóstico.

b) Tratamento cirúrgico

Com relação às técnicas cirúrgicas para a reabilitação das fissuras, desde o trabalho inicial de Malgaine e Mirault, no século XIX, diversas técnicas e manobras cirúrgicas foram desenvolvidas para proporcionar um melhor reparo funcional e estético aos pacientes com FL/P (Sitzman *et al.*, 2008). No entanto, não há consenso entre os profissionais e os Serviços especializados sobre o método cirúrgico ideal (Figueiredo *et al.*, 2004). A falta de padronização se deve a vários fatores, entre eles a dificuldade de realização de estudos longitudinais que comprovam a efetividade das variadas manobras cirúrgicas empregadas no tratamento das diferentes formas clínicas de FL/P (Figueiredo *et al.*, 2004).

Na revisão de protocolos cirúrgicos brasileiros (Franco *et al.*, 2003) foi observado que entre os anos de 1995 a 1999, o estado de São Paulo foi responsável, por expressiva parcela de procedimentos reabilitadores em pacientes com FL/P em ambos os gêneros. Nesse mesmo estudo, observou-se preferência pelas técnicas de Spina e Millard para as correções das FL; já para as FLP as mais usadas foram MacComb, Veau e Millard e no caso das palatoplastias foram observadas uma ampla variedade de técnicas cirúrgicas (Franco *et al.*, 2003). Estudo recente realizado por Paranaíba *et al.* (2009), avaliando 109 pacientes com FL/PNS, ratificaram os resultados encontrados por Franco *et al.* (2003) para as FL e as FLP. No caso das FP as técnicas mais utilizadas foram as de Veau e Van Langenbeeck, o que concorda com os resultados de centros estrangeiros (Bardach *et al.*, 1992).

c) Cuidados pediátricos

Quando nasce uma criança com FL/P a maior preocupação da família é quanto à alimentação. É indicado para as crianças com FL/P o aleitamento materno, pois é o melhor método para desenvolver a musculatura da face e da boca, fortalecer o vínculo mãe-filho e evitar infecções (Ribeiro e Moreira, 2005).

Com a alteração da anatomia da face há maior risco para essas crianças desenvolverem aspiração de alimentos e infecções como otite e pneumonia. As otites decorrem do funcionamento inadequado da tuba auditiva e, portanto, nesses casos, há maior predisposição para a perda auditiva condutiva que influencia no desenvolvimento da fala e da linguagem. Nos casos da otite de repetição em que o pediatra não consegue impedir as complicações, o otorrinolaringologista deve compor a equipe para tratamento dos afetados por FL/P. Além disso, é muito freqüente no paciente fissurado a ocorrência de anemia, porém, na maioria das vezes é de fácil tratamento, a partir de uma dieta balanceada e do uso do sulfato ferroso (Ribeiro e Moreira, 2005).

d) Orientações fonoaudiológicas

O fonoaudiólogo deve ter o primeiro contato com a criança com FL/P ainda na maternidade. Os reflexos de fechamento de mandíbula, vômito, sucção e deglutição estão alterados desde a vida intra-uterina, portanto, o trabalho de sensibilidade proprioceptiva oral em pacientes com FL/P deve ser realizado no primeiro ano de vida, visando a obtenção de um desenvolvimento muscular adequado, que é importante para a redução dos distúrbios da fala (Ribeiro e Moreira, 2005).

O desenvolvimento da linguagem do paciente com FL/P é similar ao desenvolvimento em outras crianças sem fissura, no que diz respeito aos

mecanismos linguísticos, podendo ser influenciado pelo ambiente familiar como a superproteção e a falta de estimulação da linguagem. O atraso de linguagem, quando presente, geralmente é leve e pode ocorrer de forma isolada ou em associação. Geralmente, quando o atraso da linguagem é diagnosticado como moderado ou grave, a FL/P vem acompanhada de deficiência mental, associada à síndromes ou outras alterações (Ribeiro e Moreira, 2005).

Deve-se ressaltar que os problemas auditivos, que são comuns em crianças com FL/P, prejudicam a aquisição da fala. A produção articulatória em crianças com FL/P tende a ser diferente das normais, podendo haver troca de fonemas, decorrente dos movimentos compensatórios. Essas alterações são mais graves quando as cirurgias são realizadas tardiamente (Altmann *et al.*, 1997).

Entretanto, estudos indicam que a fala e a audição em fissurados melhoram com o fechamento precoce da fissura, principalmente, se o véu palatino estiver comprometido. Isso porque quando a criança der início à fala propriamente dita, a cavidade oral terá uma estrutura anatômica adequada, evitando e/ou minimizando alterações comuns nesses pacientes (Ribeiro e Moreira, 2005).

e) Nutrição

Alguns pacientes com FL/P têm dificuldade para se alimentar, não tolerando grandes quantidades de alimento. É essencial que esses pacientes tenham uma dieta enriquecida, a fim de evitar a desnutrição e o conseqüente risco de infecções, bem como a dificuldade na cicatrização (Ribeiro e Moreira, 2005).

Desde que a criança consiga sugar, o aleitamento materno é o mais indicado. A criança deve estar na posição sentada quando for alimentar, a fim de se evitar a otite e a aspiração pulmonar. É importante o contato facial, por meio da

amamentação e em ambos os seios, para uma estimulação adequada, mesmo em fissuras unilaterais (Guedes, 1998; Pini e Peres, 2001; Dalben *et al.*, 2002).

A mamadeira é utilizada para o complemento da alimentação ao seio ou para crianças que não se adaptaram ao aleitamento no seio. É ideal que se ofereça água às crianças fissuradas, após a mamada, porque ajuda na limpeza bucal e na redução de ocorrência de cáries, que são comuns nessas crianças (Dalben *et al.*, 2002). Naturalmente, a presença de fissura já predispõe o paciente a uma maior aerofagia, sendo necessário que se façam mais pausas durante a amamentação e que se tenha o cuidado em manter o bico da mamadeira sempre repleto de líquido (Dalben *et al.*, 2002).

As sondas orogástricas devem ser utilizadas apenas em crianças que não têm coordenação de sucção e deglutição. Mesmo recebendo alimentação pela sonda, as crianças devem ser estimuladas a alimentar-se por via oral (Ribeiro e Moreira, 2005).

f) Cuidados odontológicos

Dentre as alterações bucais prevalentes encontradas nos portadores de FL/P, as más oclusões estão presentes em mais de 86% dos casos, sendo mais freqüentes as mordidas cruzadas, que perfazem 75% dos casos. A prevalência de cáries é relativamente maior nesses casos, sendo os pacientes com FL/P considerados um grupo de risco para o desenvolvimento de cáries (Silva *et al.*, 2003).

Uma higiene bucal deficiente aumenta o aparecimento da placa bacteriana na superfície dos dentes. Os programas de prevenção de cáries são importantes para garantir a saúde bucal desses pacientes (Ribeiro e Moreira, 2005). Além disso, ao

nascermem, as crianças devem ser encaminhadas aos ortodontistas para que esses profissionais possam programar o tratamento adequado, já que a variação na manifestação da doença é muito grande e o tratamento ortodôntico individualizado (Ribeiro e Moreira, 2005).

g) Fatores psicológicos

Diante do nascimento de uma criança com FL/P, os pais têm um grande choque emocional, pois a criança idealizada será substituída pela criança real, que nasceu com um defeito congênito. Os padrões mais comuns de reação são: negação, rejeição, sentimentos de culpa, depressão e tristeza. A intervenção do psicólogo, logo após o nascimento da criança, é importante para auxiliar os pais na compreensão de seus sentimentos e reorganização pessoal de idealização, a fim de aceitarem a criança real e as potencialidades dela, procurando meios para adaptá-la à sociedade e buscando a reabilitação global do afetado (Ribeiro e Moreira, 2005).

Entretanto, as crianças com FL/P só se percebem diferentes com 4-5 anos, podendo essa diferença contribuir na diferenciação de comportamento, de personalidade e de socialização. Já os adolescentes podem ter distúrbios psicológicos quando se olham no espelho e não encontram um “eu adequado”, passando a ter vergonha da própria aparência. Isso pode interferir nos relacionamentos interpessoais desses jovens. Alguns deles podem apresentar problemas psicológicos como: depressão, irritabilidade fácil, frustração, redução da auto-estima, isolamento e auto-extermínio, mas dependendo da personalidade do afetado e da aceitação da família, podem não apresentar distúrbios psicológicos (Ribeiro e Moreira, 2005).

A função do psicólogo é conscientizar a família de que a aceitação em casa é a base do tratamento, além de colaborar com a reorganização dos sentimentos da família e do portador de FL/P (Lofiego, 1992; Andrade e Angerami, 2001).

h) Aconselhamento genético

O aconselhamento genético deve ser realizado, a fim de orientar o paciente e sua família sobre os aspectos éticos da doença, incluindo o risco de recorrência, o diagnóstico pré-natal, as complicações, a indicação de grupos de apoio, a terapia e o prognóstico (Ribeiro e Moreira, 2005).

Quando o geneticista recebe um paciente com FL/P é importante a determinação da possível etiologia do caso. Para isso, o médico deve realizar uma história clínica detalhada do paciente, valorizando a história familiar, com o desenho do heredograma, a história pré-natal, incluindo o uso de drogas pela parturiente, os vômitos freqüentes, a má alimentação, o exame físico com a presença de outros sintomas ou qualquer tipo de anomalia (Ribeiro, 2001; Ribeiro, 2002).

Atualmente, o aconselhamento genético para os casos de FL/PNS é empírico, porém com a identificação dos genes candidatos para FL/P. A prevenção, a partir do controle ambiental, poderá propiciar uma melhor precaução e uma maior objetividade no aconselhamento genético (Ribeiro e Moreira, 2005). O geneticista faz o aconselhamento, que é importante na educação em saúde e na prevenção da doença, orientando a família sobre a possibilidade de ocorrerem novos casos de FL/P (Jorgeson e Pashayan, 1990).

3. Objetivos

3.1. Objetivo Geral

Avaliar a incidência familiar e os fatores de risco ambientais para a ocorrência de fissuras lábio-palatinas não sindrômicas, em um Serviço brasileiro.

3.2. Objetivos Específicos

a) Avaliar a incidência familiar de fissuras lábio-palatinas não sindrômicas em pacientes assistidos no Centro de Deformidades Faciais – Pró-Sorriso, da Universidade de Alfenas, Alfenas, Minas Gerais, Brasil.

b) Avaliar os fatores de risco ambientais (idade materna, idade paterna, ordem de paridade e intervalo interpartal) para ocorrência de fissuras lábio-palatinas não sindrômicas em pacientes assistidos no Centro de Deformidades Faciais – Pró-Sorriso, da Universidade de Alfenas, Alfenas, Minas Gerais, Brasil.

4. Metodologia

A “*Metodologia*” desta dissertação encontra-se descrita nos dois artigos científicos anexos no capítulo de “*Resultados*”. O primeiro artigo científico intitula-se: “*Analysis of family incidence of non-syndromic cleft lip and palate from a Brazilian population*” e o segundo artigo científico denomina-se: “*Avaliação da idade materna, paterna, ordem de paridade e intervalo interpartal para fissura lábio-palatina*”.

Ambos os artigos científicos foram realizados em um Serviço de referência brasileiro, credenciado pelo Ministério da Saúde, que atua desde 1992 na reabilitação multiprofissional de pacientes com deformidades crânio-faciais. O Centro Pró-Sorriso – “Centrinho” é um dos dois centros especializados existentes no estado de Minas Gerais e está localizado na Universidade de Alfenas, sendo vinculado ao Hospital Universitário Alzira Vellano. Possui um quadro de profissionais com especialistas nas diversas áreas necessárias para a assistência a pacientes com as diferentes anomalias que acometem as estruturas crânio-faciais.

5. Resultados e discussão

5.1. Analysis of familial incidence of non-syndromic cleft lip and palate from a Brazilian population

ABSTRACT

Objective: Non-syndromic or isolated cleft lip, with or without cleft palate (NSCL/P), occurs in a wide geographic distribution, with birth prevalence of 1:700, on average. The purpose of this study was to follow the familial incidence of NSCL/P (parents and child's siblings, grandparents, parents' and grandparents' sibling, and other relatives) and to analyze the relationships between the types of NSCL/P in the affected individual correlating with his/her parent of first grade.

Design: To investigate the family incidence of NSCL/P we analyzed 185 patients who received treatment at the Center for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies ("Centrinho"), University of Alfenas, Minas Gerais state, Brazil, during 2004-2008. All registered patient had complete medical documentation. Detailed histories were collected regarding the familial incidence of CL/P. Of the 185 individuals, the relation between the type of CL/P, sociodemographic and personal characteristics of affected and her/his cleft relatives is obtained.

Results: The individuals were 42 carriers of CL, 109 with CLP (joined in one group) and 34 with CP ($p < 0.001$). Of the total of participants, 65 (35.13%) had presented positive history of cleft in their families and 120 (64.86%) negative history ($p < 0.001$). There were differences between the cleft groups according with type of clefts and familial positive history ($p < 0.001$). In both groups, the relatives more involved were cousins with the same pattern of distribution between two groups ($p = 0.175$).

Conclusions: The more frequent fissures are from CL/CLP with no familial history. However, CL/CLP was more found in familial cases and cousins were relatives more affected.

Introduction

There is no doubt that the cleft lip and palate (CL/P) field has shown the most progress regarding the understanding of its etiology, including genetic malfunctioning, compared with other complex birth defects.¹ The most recent estimates suggest that 3 to 14 genes contribute to CL/P.² Non-syndromic or isolated cleft lip, with or without cleft palate (NSCL/P), occurs in a wide geographic distribution, with an average birth prevalence of 1:700.¹ Martelli-Júnior et al. (2006)³, verified the incidence of 1.46 CL/P for each 1.000 life births in the State of Minas Gerais, Brazil. Every two minutes, one child is born in the world with cleft, 660 children every day, and 235,000 a year. Because of the annual world population growth by about 1.8 million, in the future and additional 3,200 cleft children are expected a year.⁴

A recent work had suggested that there was a gross underestimation of the consequences of being born with CL/P.¹ Individuals born CL/P have a shorter lifespan, with increased risk for all major causes of death, when compared with individuals born without clefts.⁵ Contributing to these higher mortality rates are probably psychiatric disorders and cancer. CL/P increases the risk of hospitalization for psychiatric diseases in adults.⁶ Also, an increased occurrence of breast and brain cancer among adult females born with CL/P, and an increased occurrence of primary lung cancer among adult males born with CL/P have been reported.⁷

Studies carried out so far indicate that there are at least two genetic groups of clefts, each with different risks of manifestation of this malformation.^{8,9} The Group I with cleft lip (CL) or cleft lip and palate (CLP) and Group II with isolated cleft palate (CP).⁹ In one Brazilian population, we showed predominance of CLP (52.6%), followed by CL isolated (33.12%) and cleft palate isolated (14.28%).¹⁰ In other hand,

few papers lead with familial distribution and risk among relatives when NSCL/P was present. The purpose of this study was to follow the familial incidence of NSCL/P in relatives of first grade and to analyze its relation with the type of CL/P.

Materials and Methods

To investigate the family incidence of NSCL/P, we studied 185 patients who received treatment at the Center for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies (“Centrinho”), University of Alfenas, Minas Gerais state, Brazil, during 2004-2008. All registered patient had complete medical documentation. Detailed histories were collected regarding the familial incidence of CL/P. In this sample (n=185), the relation between the type of CL/P and the gender of the patient and her/his affected parent was observed. Parents and relatives were allotted into three groups depending on the cleft type: CLP, CL, or CP. The incidence of CL/P in parents and other relatives was determined on the basis of history. All patients were screened for the presence of associated anomalies or syndromes, and only those identified to have NSCL/P were included in this study. The subjects were recruited from the Center for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies, Brazil. All of them were from Minas Gerais, Brazil, where is an admixed population of Europeans (most from Portugal and Italy) and Africans, with small percentage of native Brazilian Indians.

The chi-square and likelihood tests were performed considering 0.05 as statistically significant, and all types variables were analyzed using their subclassification. The study protocol was approved by the Ethical Committee in Research at the Dental School, University of Alfenas. All patients or their familiars were informed about the study’s purpose before they consented to participate.

Results

Among the 185 patients treated at the “Centrinho”, during 2004-2008, 100 (54.05%) were male and 85 (45.94%) were female ($p=0.270$). The age of these patients are showed in Table 1. In relation with color of skin, 106 (57.29%) patients were brown, 56 (30.27%) white and 23 (12.43%) were black. ($p<0.001$) All patients were included in the low socioeconomic stratum and were from Minas Gerais state, Brazil. The Table 2 demonstrated the cleft distribution according with the type. Of the total of participants of the present study ($n=185$), 65 (35.13%) had presented positive history of cleft in their families and 120 (64.86%) negative history ($p<0.001$).

CL and CLP was considered like one group.⁸ In Table 2, it is possible to see the presence of 151 individuals in this group, being 42 carriers of CL and 109 with CLP. Of these 151 cleft patients, 86 were male and 65 female. Of this group, 57 (37.74%) had positive history of cleft in the family, while 94 (62.25%) had presented negative history of clefts between its families. Of the 42 carriers of CL, 24 was female and 18 male, while of the 109 carriers of CLP, 68 was male and 41 female. In Table 3, the distribution of the clefts in the group of CL and CLP can be observed. There was 57 familiars affected, 55 (96.49%) had CLP and 2 (3.5%) had CP. There were differences between the cleft groups according with type of clefts and familial positive history ($p<0.001$). Even inside of 57 affected with CL and CLP positive history, it is possible to view a heterogenic distribution. The relatives more involved were cousins (54.37%), followed by brothers (21.05%). The fathers and mothers represented 8.76%, instead the sons and daughters presented positive history only in the 7.01% of cases.

In the group of 185 patients with CL/P (Table 2), 34 (18.37%) showed CP isolated ($p<0.001$). Of these 34 patients, 8 (23.52%) had positive history in family to

CLP. When compared, the frequency of familial reports was not different between the groups ($p=0.117$). These 8 individuals affected, 6 (75%) had CP isolated and 2 (25%) had CLP. The Table 4 illustrated the members the family affected. The relatives more involved in the CP group were the cousins (62.5%), followed, respectively by father and mother (25%) and uncles (12.5%). The likelihood ratio test reveal $p=0.175$, showing no differences between the predominance of cousins in CL/P and CP groups.

Discussion

NSCL/P is considered to be a complex trait with no obvious inheritance mode. Numerous studies on candidate genes have failed to identify either major gene involvement or mutations as exerting a major influence on risk.¹¹ On the other hand, a number of candidate loci that may be involved in the NSCL/P aetiology have been identified.^{1,12} Moreover, it is becoming clear that complex interactions between genetic and environmental variables cause oral clefts.¹¹ The most recent work on the etiology of CL/P has focused on increased sophistication of the clinical descriptions, rather than aiming to study many thousands of people. The definition of the cleft phenotype used in genetics and epidemiology research was proposed more than 60 years ago.¹ The creation of subphenotypes based on minor clinical features has been suggested to allow for the identification of “unaffected” individuals who in fact could be “carrying” the disease-causing alleles.¹ It has been proposed that occult defects of the superior orbicularis oris muscle may represent a subclinical form of cleft of the lip. Comparisons between unaffected cleft relatives and control individuals showed that relatives have twice as many orbicularis oris muscle discontinuities.²²

Different epidemiological studies have been conducted worldwide to evaluate NSCL/P distribution,^{16,17} often resulting in varying prevalence rates.⁵ Recently in the Brazilian population study we showed predominance of CLP (52.6%), followed by CL isolated (33.12%) and CP isolated (14.28%).¹⁰ In most published studies, the percentage of subjects with CLP has been higher compared to that of CL or CP alone, including the Brazilian studies^{19,20}. Vanderas (1987)¹⁷ found a greater occurrence of CP than CL, while McLeod et al. (2004)²¹, studying a population at Sucre, Bolivia, described the highest incidence of CL alone. In one other analysis performed in Brazil our retrieved from the files from 126 pediatric patients with NSCL/P without any additional malformation demonstrated Caucasian predilection and the 1.3 ratio of male to female. Males were 2.57-fold more affected by CLP than females. CLP with a prevalence of 39.68% and CL with a prevalence of 38.09% were the most common anomalies, followed by CP (22.23%).³ The findings of the present study reveal of the 185 patients with NSCL/P, the prevalence of CLP (58.91%) was significantly higher than CL (22.7%) and CP (18.37%). Jaruratanasirikul et al. (2008)²³, studying a population at Southern Thailand, showed from 153 patients affected CL/P, 55.6% with CLP, 23.5% with CL and 20.9% with CP.

Systematic registration of children with a cleft and history data are necessary for the determination of etiopathogenetic internal and environmental factors.¹³ In our study carried with CL/P patients treated between 2004-2008 years at this Center a positive familial history of cleft malformation was found in 35.13% of cases. Peterka et al. (1996)¹⁴ investigating 4557 affected children born in Czechoslovakia in the period of 29 years, registered a positive familial history in 18%. Kot and Jeromini (2007)¹³ in one study comprised 540 individuals with NSCL/P in Poland, registered also a positive familial history in 18%. Data from several Centers point to the activity

of a genetic factors in 20-25% of children with a cleft.¹³ Jaruratanasirikul et al. (2008)²³ in one study comprised 153 individuals with NSCL/P in Thailand, registered a positive familial history in 17.7%. In the USA and Western Europe a genetic factor is suspected in about 40% of cases.¹⁵ Family clustering in CL/P has been characterized extensively, and epidemiological studies have proposed monogenic models with reduced penetrance, multifactorial/threshold models, and mixed major gene/multifactorial models to explain its inheritance.²⁴ Recently, mutations of MSX1, IRF6 and p63 genes have been found to be associated with NSCL/P in the Thai population²⁴. Evidence which suggests that JAG2 and M1D1 may play a role in NSCL/P in the Italian patients¹¹. These differences discrepancy between group and some Centers results from the fact that some of the parents intentionally withheld a positive familial history, some had no knowledge of concealed clefts (abortive forms), and some did not know all the relatives.¹³

The study confirmed the existence of two genetic groups. In the group of 151 patients with CLP or CL, 57 (35.13%) showed positive history for cleft. These patients CP were observed in only 2 (3.5%) of the relatives. However, in the group of 34 patients with CP, 8 showed positive history for cleft. CP was observed in 6 (75%) of the relatives, and the remaining having a positive history of CLP (25%). A genetic distinction of two cleft groups was noted for the first time by Christensen and Fogh-Andersen, who analyzed 703 children with a cleft and 25,000 of their relatives⁸. Twin studies also confirmed the distinction of these two clefts groups. Cleft concordance in monozygotic twins is 35% for CL or CLP and 44% for CP and for dizygotic twins 6.2% and 8.8%, respectively.^{8,9} Two different genes are suspected to be responsible for the prevalence of the two genetic groups of clefts. This may be explained by damage to different embryonic structures at different stages of embryo development.

CL is the result of hypoplasia of the medial nasal and maxillary process between 4-7 weeks of embryonic life. CP originates later, between 7-12 weeks, as a consequence of hypoplasia of the maxillary palatal process and often coexists with growth retardation of the mandible. A normally growing mandible pulls the tongue forward and down, which creates sufficient space for horizontalization of the palatal plates and is of particular importance in the development of an isolated CP.^{14,23}

This study presents the relationship between cleft type and the patient with CL/P and affected relatives of first grade. In the group of the CL and CLP, the most affected had been the cousins (54.37% of the 57 affected). But there was no statistical difference between the two groups. The too much classrooms of relatives had been similar. In the group with CP, 8 members affected 62.5% were cousin, while 25% had been parents.

The management of NSCL/P is complex. Families encounter difficulties in the care of children with facial clefts, including prolonged feedings, middle ear infections, speech misarticulations, malocclusion and staged surgical repair. Consequently, NSCL/P patients require the care of a variety of health professionals (e.g., plastic surgeon, dentist, speech pathologist, otolaryngologist, geneticist, and psychologist) working as a team in the planning and delivery of treatment²⁵. There is no standard treatment strategy, timing of intervention, or surgical repair technique, but all teams share the goal of achieving intelligent speech, proper dentition, and normal facial appearance²⁶. These patients of present study seeking treatment at “Centrinho” and similar facilities received a multifaceted approach from diagnosis to esthetic and functional rehabilitation. All patients were referred to the service without any previous surgical treatment, not early in childhood (the ideal time for treatment).

Thus the problem of a genetic factor in CL/P is still open and subject to discussion. Further thorough studies on family incidence of CL/P are required. The present information may be used in genetic counseling. A more accurate understanding of inheritance mechanisms will enable prediction of this malformation in coming generations. Perhaps there will be a chance of developing cleft prophylaxis.

References

1. Vieira AR. Unraveling human cleft lip and palate research. *J Dent Res* 2008; 87:119-125.
2. Schliekelman P, Statkin M. Multiplex relative risk and estimation of the number of loci underlying an inherited disease. *Am J Hum Genet* 2002; 71:1369-1385.
3. Martelli-Júnior H, Porto LC, Martelli DRB, Bonan PR, Freitas AB, Coletta RD. Prevalence of nonsyndromic oral clefts in a reference hospital in Minas Gerais State, between 2000-2005. *Brazilian Oral Research* 2007; 21: 314-7.
4. Fung KW, Orth M, Hagberg C. Linkage analysis of candidate regions in Swedish nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate families. *Am Cleft Palate Craniofac Assoc J* 2000; 37: 357-362.
5. Christensen K, Juel K, Herskind AM, Murray JC. Long term follow up of survival associated with cleft lip and palate birth. *BMJ* 2004; 328: 1405.
6. Christensen K, Mortensen PB. Facial clefting and psychiatric diseases: a follow-up of the Danish 1936-1987 Facial Cleft cohort. *Cleft Palate Craniofac* 2002; 39: 392-396.
7. Bille C, Winther JF, Bautz A, Murray JC, Olsen J, Christensen K. Cancer risk in persons with oral cleft – a population-based study of 8,093 cases. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 1047-1055.
8. Christensen K, Fogh-Andersen P. Cleft lip (+/- cleft palate) in Danish twins, 1970-1990. *Am J Med Genet* 1993; 47: 910-916.
9. Shields ED, Bixler D, Fogh-Andersen P. Facial clefts in Danish twins. *Cleft Palate J* 1979; 16: 1-6.

10. Martelli-Júnior H, Bonan PRF, Santos RC, Barbosa DR, Swerts MSO, Coletta RD. An epidemiologic study of lip and palate clefts from a Brazilian reference hospital. *Quintessence Int* 2008; 39:749-752.
11. Scapoli L, Martinelli M, Arlotti M, Palmieri A, Masiero E, Pezetti F, Carinci F. Genes causing clefting syndromes as candidates for non-syndromic cleft lip with or without cleft palate: a family-based association study. *Eur J Oral Sci* 2008; 116:507-511.
12. Carinci F, Scapoli L, Palmieri A, Zollino I, Pezetti F. Human genetic factors in nonsyndromic cleft lip and palate: an update. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71:1509-1519.
13. Kot M, Kruk-Jeromini J. Analysis of family incidence of cleft lip and/or palate. *Med Sci Monit* 2007; 13:231-234.
14. Peterka M, Peterkova R, Halaskova M. Sex differences in the incidence of cleft and question of primary prevention in families with genetic risk. *Acta Chir Plast* 1996; 38:57-60.
15. Shields ED. Cleft palate: a genetic and epidemiologic investigation. *Clin Genet* 1981; 20:13-24.
16. Derijcke A, Eerens A, Carels C. The incidence of oral clefts: a review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1996; 34:488-494.
17. Vanderas AP. Incidence of cleft lip, cleft palate, and cleft lip and palate among races: A review. *Cleft Palate J* 1987; 24:216-225.
18. Mitchell LE, Beaty TH, Lidral AC, Munger RG, Murray JC, Saal HM. Guidelines for the design and analysis of studies on nonsyndromic cleft lip and cleft palate in humans: summary report from a Workshop of the International Consortium for Oral Clefts Genetics. *Cleft Palate Craniofac J* 2002;39:93-100.

19. Barbosa MM, Rocha CM, Katina T, Caldas M, Codorniz A, Medeiros C. Prevalence of congenital heart diseases in oral clefts patients. *Pediatr Cardiol* 2003; 24:369-374.
20. Freitas JA, Dalben GS, Santamaria M Jr, Freitas PZ. Current data on the characterization of oral clefts in Brazil. *Braz Oral Res* 2004; 18:128-133.
21. McLeod NMH, Urioste MLA, Saeed NR. Birth prevalence of cleft lip and palate in Sucre, Bolivia. *Cleft Palate Craniofac J* 2004; 41:195-198.
22. Neiswanger K, Weinberg SM, Rogers CR, Brandon CA, Cooper ME, Bardi KM. Orbicularis oris muscle defects as an expanded phenotypic feature in nonsyndromic cleft lip and palate. *Am J Med Genet* 2007; 143: 1143-1149.
23. Jaruratanasirikul S, Chichareon V, Pattanapreechawong N, Sangsupavanich P. Cleft lip and/or palate: 10 years experience at a pediatric cleft center in Southern Thailand. *Cleft Palate Craniofac J* 2008; 45: 597-602.
24. Farrall M, Holder S. Familial occurrence-pattern analysis of cleft lip with or without cleft palate. *Am J Med Genet* 1992; 50: 270-277.
25. Strauss RP, Broder H. Interdisciplinary team care of cleft lip and palate: social and psychosocial aspects. *Clin Plast Surg* 1985; 12: 543-551.
26. Casal-Andrews M, Johnston D, Fletcher J, Mulliken JB, Stal S, Hecht JT. Cleft lip with or without cleft palate: effect of family history on reproductive planning, surgical timing, and parental stress. *Cleft Palate Craniofac J* 1998; 35: 52-57.

Table 1. Distribution of 185 patients affected by cleft lip and palate non-syndromic according to age.

Age (years)	n	(%)
≤ 10	93	50.27
11-20	52	28.01
21-30	21	11.35
31-40	7	3.78
41-50	9	4.86
51-60	3	1.62
Total	185	100

Table 2. General distribution of cleft lip and palate of this study.

Cleft lip and palate	n	(%)
CLP	109	58.91
CL	42	22.7
CP	34	18.37
Total	185	100

Table 3. Members of CLP and CL family affected.

Member	n	(%)
Mother	2	3.5
Father	3	5.26
Cousins	31	54.37
Uncle	5	8.76
Brothers and Sisters	12	21.05
Daughter and son	4	7.01
Total	57	100

Table 4. Members of CP family affected.

Members of family	n	(%)
Mother	1	12.5
Father	1	12.5
Cousins	5	62.5
Uncle	1	12.5
Total	8	100

Acknowledgments

Thanks to Dra. Marise Fagundes Silveira due to statistical treatment of this work. This work was supported by grants from The Minas Gerais State Research Foundation - FAPEMIG, Brazil, and from National Council for Scientific and Technological Development - CNPq, Brazil (HMJ).

5.2. Título: Avaliação da idade materna, paterna, ordem de paridade e intervalo interpartal para fissura lábio-palatina.

Maternal and paternal age, birth order and interpregnancy interval evaluation for cleft lip-palate.

Resumo

Introdução: Fissuras do lábio e/ou palato (FL/P) representam as anomalias congênitas crânio-faciais mais comuns. **Objetivo:** Avaliar fatores de risco ambientais em pacientes com FL/P não sindrômicas, em um Serviço de referência em Minas Gerais. **Material e Métodos:** Realizou-se estudo caso-controle, avaliando 100 crianças com FL/P não sindrômicas e 100 crianças sem alterações clínicas. As dimensões de análise (idade, cor de pele, gênero, classificação das FL/P, idade materna e paterna, ordem de paridade e intervalo interpartal) foram obtidas a partir de um questionário, sendo posteriormente, construído banco de dados e as análises realizadas pelo programa SPSS 17.0. Os resultados foram analisados com risco relativo para cada variável, para estimar *odds ratios* com intervalo de confiança de 95% seguido de análise bivariada e multivariada. **Resultados:** Entre as 200 crianças, 54% foram do gênero masculino e 46% do feminino. Com relação à cor da pele, houve prevalência, respectivamente, de feoderma, leucoderma e melanoderma. Entre os tipos de FL/P as mais comuns foram as FLP (54%), seguida, respectivamente, pela FL (30%) e FP isolada (16%). **Conclusão:** Embora com uma população limitada, verificou-se associação entre idade materna e risco aumentado para FL/P, porém idade paterna, ordem de paridade e intervalo interpartal não foram estatisticamente significantes para FL/P.

Palavras-chaves: Idade Materna, Idade Paterna, Fissura Labial, Fissura Palatina, Ordem de Paridade, Intervalo Interpartal.

Abstract

Introduction: Clefts lip and palate (CL/P) are the most common congenital anomalies of the craniofacial region. **Aim:** Evaluation environmental risk factors for CL/P non-syndromic in a Service of reference in Minas Gerais. **Material and Methods:** Study was become fulfilled case-control, evaluating 100 children with non-syndromic CL/P and 100 children without clinical alterations. The analysis dimensions (age, color of skin, gender, classification of the FL/P, paternal, maternal age and birth order interpregnancy interval) had been gotten from a questionnaire, being later, constructed to data base and the analyses carried through for program SPSS 17.0. The results had been analyzed with relative risk for each variable, estimate odds ratios with reliable interval of followed 95% of bivariated and multivariated analysis. **Results:** Among the 200 children, 54% were males and 46% females. With regard to the color of the skin, it had prevalence, respectively, of brown, white and black. It was found that 54% of patients had CL/P, 30% CL and 16% CP isolated. **Conclusions:** Although with a limited population, association between age maternal was verified with risk increased for FL/P, however paternal age, order of parity and interpartal interval had not shown significant statistical for CL/P.

Key-words: Maternal Age, Paternal Age, Cleft Lip, Cleft Palate, Birth Order, Interpregnancy Interval.

Introdução

Defeitos do tubo neural e fissuras orofaciais estão entre as alterações congênitas mais comuns¹. Fissuras lábio-palatinas (FL/P) (OMIM 119530), não sindrômicas, constituem as anomalias mais frequentes da área crânio-facial. Em várias regiões mundiais, a ocorrência das FL/P é maior que a da síndrome de Down¹. A cada dois minutos, uma criança nasce com FL/P no mundo, 660 crianças diariamente e 235 mil novos casos de fissuras são observados anualmente. Com o crescimento da população mundial, um adicional de 3200 novos casos anuais de FL/P são esperados².

A incidência das FL/P varia de acordo com a localização geográfica, raça e condição sócio-econômica³. Fogh-Andersen⁴, relatou a ocorrência de 1,5 casos de FL/P em cada 1.000 nascimentos na Dinamarca, enquanto em outras regiões a ocorrência mostrou-se variada (1-2,69:1.000)^{1,5}. Recentemente, Martelli-Júnior *et al.*⁶ verificaram a incidência de 1,46 fissuras por cada 1.000 nativos, no estado de Minas Gerais, Brasil. Estudos revelam que a população asiática, os ancestrais dos nativos americanos e os europeus do norte apresentam uma maior incidência de FL/P⁷. Em contraste, africanos e descendentes apresentam maior incidência de fissura labial isolada⁸.

Com relação à embriologia, as FL/P são resultantes de defeitos primários na fusão dos processos crânio-faciais que formam o palato primário e secundário, no primeiro trimestre do desenvolvimento intra-uterino⁹. Estas fissuras clinicamente podem ser classificadas tendo como base anatômica o forame incisivo, em 4 grupos: fissuras pré-forame incisivo ou, fissuras labiais (FL), fissuras pós-forame incisivo ou fissuras palatinas (FP), fissuras trans-forame incisivo ou fissuras lábio-palatinas (FLP) e fissuras raras da face¹⁰.

Coletivamente, as FL/P constituem um grupo heterogêneo de alterações, possuindo origem multifatorial, onde fatores genéticos e ambientais contribuem para a etiologia das mesmas. Entre os fatores de risco ambientais para FL/P destacam-se, entre outros, fumo, álcool, idade materna e paterna, medicamentos, ordem de paridade, intervalo interpartal e deficiências de ácido fólico^{8,11}. Assim, a identificação de fatores modificadores representa o primeiro passo para prevenção e melhor compreensão da doença¹¹. O objetivo deste estudo foi avaliar, em decorrência da escassez de investigações nacionais, a associação ou não de fatores de risco ambientais, particularmente, idade materna e paterna, ordem de paridade e intervalo interpartal com a ocorrência de FL/P.

Metodologia

Realizou-se estudo caso-controle, para avaliar fatores de risco ambientais relacionados à FL/P, em um Serviço de Referência multiprofissional para deformidades crânio-faciais, no estado de Minas Gerais, Brasil, entre os anos de 2006-2008. O grupo “caso” foi composto por 100 pais de crianças (idade entre 0 a 12 anos) com FL/P não sindrômicas, diagnosticadas e em reabilitação no referido Serviço, independente do gênero, cor da pele, naturalidade ou nacionalidade. O grupo “controle” contou com 100 pais de crianças com a mesma faixa etária (idade entre 0 a 12 anos), porém sem alterações clínicas ou defeitos crânio-faciais, assistidos em um Serviço de odontopediatria da mesma instituição. Ambos os grupos apresentavam condições sócio-econômicas similares. O referido Centro de Referência do presente estudo atua exclusivamente pelo SUS, sendo credenciado pelo Ministério da Saúde. Foram excluídos, em ambos os grupos, pais que não

aceitaram participar do estudo, crianças com FL/P sindrômicas e pais com história de casamentos consanguíneos.

Para avaliação dos fatores de risco, em ambos os grupos, foi utilizado um instrumento (questionário dirigido) individual contemplando as seguintes dimensões de análise: idade, cor da pele, gênero, classificação do tipo de fissura apresentada pela criança, idades materna e paterna, ordem de paridade e intervalo interpartal. Os questionários foram aplicados sempre pelos mesmos examinadores (DRBM e KWC) após receberem treinamento para esta atividade. A aplicação foi realizada, em ambos os grupos, sempre após o atendimento clínico, com as mães, evitando assim qualquer prejuízo ao paciente em termos de consulta e atendimento clínico. Cada questionário foi respondido em um único momento. Realizou-se anteriormente, estudo piloto para avaliação e verificação da calibração dos examinadores e viabilidade do instrumento de coleta de dados.

No grupo “caso” as FL/P não sindrômicas foram classificadas tendo como referência anatômica o forame incisivo¹⁰ em: (1) FL: incluem fissuras pré-forame completas ou incompletas, unilaterais e bilaterais; (2) FLP: incluem fissuras transforame unilaterais, bilaterais e fissuras pré e pós-forame; (3) FP: incluem todas as fissuras pós-forame completas ou incompletas e (4) Outras: encontram-se as fissuras raras da face.

Após aplicação dos questionários, as informações coletadas foram arquivadas em um banco de dados e analisadas pelo programa estatístico SPSS versão 17.0 (Chicago, EUA). Os dados foram analisados com risco relativo para cada variável, para estimar *odds ratios* (OR) com intervalo de confiança de 95% seguido de análise bivariada e multivariada. Este estudo foi conduzido de acordo com os preceitos determinados pela resolução 196/88 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério

da Saúde, além de submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade. Cada participante do estudo assinou um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Resultados

A população deste estudo caso-controle foi composta por 200 crianças com e sem FL/P, não sindrômicas, com condições sócio-econômicas similares. No grupo “caso” das 100 crianças com FL/P, 64 (64%) foram do gênero masculino e 36 (36%) do feminino, enquanto no “controle” 56 (56%) foram do gênero feminino e 44 (44%) do masculino. Com relação à cor da pele, no “caso” 64%, 30% e 6% foram, respectivamente, feoderma, leucoderma e melanoderma, enquanto no grupo “controle” 45%, 32% e 23% foram, respectivamente, feoderma, leucoderma e melanoderma. A Tabela 1 mostra, em ambos os grupos, a distribuição das crianças entre as diferentes faixas etárias. Observa-se que no “caso” houve prevalência da faixa etária entre 0 a 3 anos representando 44% deste grupo, enquanto no “controle” houve maior presença de crianças entre 7 a 9 anos, representando 44% do grupo. Assim, quando observados conjuntamente ambos os grupos verifica-se o predomínio de crianças entre 7 e 9 anos.

A Tabela 2 mostra a prevalência das FL/P observadas entre os participantes do estudo, assim como o percentual das mesmas na distribuição geral e por grupo. Verifica-se que não houve casos de fissuras raras nesta população. A mais comum entre as fissuras analisadas foi a FLP (54%), seguida, respectivamente, pela FL (30%) e FP isolada (16%). A Tabela 3 mostra a distribuição das idades maternas e paternas das crianças com FL/P, por faixas etárias. Observa-se que tanto no “caso” como no “controle” houve maior prevalência de mães entre 26 e 35 anos. No

intervalo até 25 anos, o grupo “caso” apresentou maior número de mães comparado ao “controle” (26% e 12%, respectivamente), distribuição esta que se inverteu em mulheres acima dos 35 anos, onde houve mais mães no grupo “controle” comparado ao “caso” (34% e 22%, respectivamente). Em relação à idade paterna, verifica-se que a mesma foi dividida em intervalos de até 40 anos e acima de 40 anos. Tanto no grupo “caso” como no “controle” foi observada maior frequência até 40 anos, respectivamente, 75% e 70%.

Com relação ao número de gestações, em ambos os grupos, verificou-se que no “caso” 39% das mães tiveram 1 gestação, 29% (2 gestações) e 15% com 3 gestações. Foram encontrados ainda 8% de mães que tiveram 4 gestações, 6% com 5 gestações e 3% com 6 gestações. No “controle” foram mais frequentes a ocorrência de 2 gestações (39%), 3 (24%), 1 (18%) e menos observado 4 gestações (10%), 5 (6%), 8 (2%) e 6 (1%). Em relação à ordem de paridade, a Tabela 4 mostra a distribuição, tanto no grupo “caso” como no “controle” das crianças com FL/P. Observa-se que 74% das crianças com fissuras nasceram nas duas primeiras gestações. Não houve diferença estatística entre os grupos com relação à ordem de paridade (OR: 0,6; 95% IC: 0,34-1,05). Todas as informações em relação à ordem de paridade foram estabelecidas considerando 1, 2, 3, 4 ou mais gestações para os indivíduos com FL/P e do grupo “controle”. A categoria “1” foi considerada sem risco para FL/P (OR=1).

A Tabela 5 ilustra a aplicação da análise bivariada, em relação às dimensões, idade materna e paterna e intervalo interpartal. Verifica-se que idade materna mostrou significância estatística ($p < 0,05$), o que também foi observado na regressão logística (análise multivariada). Quando foram tratadas estatisticamente as idades maternas e paternas de forma adicional não se verificou significância estatística

($p < 0,05$). O intervalo interpartal foi distribuído nos seguintes intervalos cronológicos: 1 a 24 meses, 25 a 48 meses e acima de 48 meses. Não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos “caso” e “controle” e o intervalo interpartal.

Discussão

Diferentes estudos epidemiológicos têm sido realizados para avaliar a distribuição das FL/P^{12,13}. É bem aceito que os diferentes tipos de fissuras apresentam distribuição distinta e que as incidências variam entre os diferentes grupos populacionais¹⁴. Contudo, asiáticos, americanos nativos, australianos aborígenes e europeus da região norte são mais afetados pelas FLP, enquanto africanos e descendentes de africanos são mais acometidos pelas FP isoladas⁸. No presente estudo, das 100 fissuras avaliadas, o tipo mais comum encontrado foi as FLP, representando 54% das observadas. Seguindo as FLP, as FL isoladas que representaram 30% e as FP que constituíram 16% da população estudada. Estudo avaliando 126 crianças brasileiras com FL/P não sindrômicas, demonstrou uma prevalência de 2,57 vezes de FL/P em indivíduos do gênero masculino, comparado ao feminino. Esse mesmo estudo evidenciou maior ocorrência de FLP, seguidas respectivamente, pelas FL e FP, isoladas¹⁵. Na presente investigação, estes aspectos epidemiológicos foram corroborados, sendo observado predomínio de FL/P no gênero masculino comparado ao feminino. Também se verificou maior ocorrência de FLP comparadas, respectivamente, as FL e FP, isoladas. Recentemente, estudo realizado no mesmo Serviço do presente estudo obteve resultados similares aos apresentados aqui¹⁶.

Idade materna é considerada como fator de risco para diversas alterações cromossômicas, mas não existe consenso se representa ou não fator de risco para

FL/P. A maioria dos estudos até 1970 sugere associação entre FL/P e idade materna¹⁷. A partir de 1970 diversos trabalhos surgiram mostrando resultados conflitantes¹⁷. Estudo realizado na Califórnia mostrou que mulheres com mais de 39 anos apresentavam duas vezes mais risco de ter um filho com FL/P comparado a mães com idade entre 25 e 29 anos¹⁸. Outro estudo com americanas residentes de São Francisco encontrou associação entre FP e mulheres jovens¹⁹. Análise epidemiológica com chinesas encontrou relação entre aumento da idade materna e FL/P bilaterais no gênero masculino e FLP no gênero feminino²⁰. Contudo, estudos realizados no Canadá, Irã, Holanda e América do Sul não mostraram relação entre idade materna e ocorrência de FL/P¹⁷. Os resultados do presente estudo mostraram que, embora com uma população limitada de pacientes com FL/P, a idade materna foi significativa para ocorrência de fissuras usando análise de OR e um intervalo de confiança de 95% (Tabela 5). Observa-se que os intervalos temporais de 26 a 35 anos e acima de 35 anos apresentaram riscos reduzidos para ocorrência de FL/P comparados a mulheres com idade até 25 anos. Em uma meta-análise realizada por Vieira *et al.*¹⁷, não foi constatada associação entre idade materna e FL/P de maneira geral. Foi verificada relação de FP em mulheres entre 20 a 24 anos e acima de 30 anos. Um importante fator confundidor neste tipo de estudo pode ser o perfil da raça nas populações avaliadas. Dificuldades na obtenção no nível socioeconômico, especialmente em diferentes populações e em diferentes países, podem explicar as diferenças nas populações estudadas. No presente estudo a população avaliada foi do estado de Minas Gerais, que constitui uma mistura de europeus (maioria de origem portuguesa e italiana), africanos e um menor percentual de descendentes de índios nativos.

Outro aspecto confundidor da idade materna refere-se à idade paterna. É bem reconhecido que a idade paterna avançada (> 40 anos) está associada com o aumento do risco para diversas doenças, como acondroplasia, síndrome de Apert e neurofibromatose, sendo possível ter relação com FL/P¹⁷. Associação de mutações em MSX1 (*muscle segment homeobox*) e FL/P suporta a hipótese da relação entre idade paterna com FL/P o que já foi observado na síndrome de Apert⁸. Hay²¹ e Bille *et al.*²² relatam que o risco de FL/P com o aumento da idade materna pode ser refletido no aumento da idade paterna. No presente estudo, idade paterna não mostrou associação estatística significativa com a ocorrência de FL/P (OR: 0,7; 95% IC: 0,36-1,35) (Tabela 5). Também não se observou significância estatística quando se avaliou idade materna e paterna concomitante para o risco de FL/P.

Existem evidências mostrando relação entre a ordem de paridade (filhos de gestações posteriores) e doenças como: diabetes tipo 1, esquizofrenia e câncer de mama²³. Há também associação da ordem de paridade com doenças cardíacas congênitas, defeitos do tubo neural e FL/P²⁰. Contudo, não há consenso se ordem de paridade apresenta relação com FL/P²³. No presente estudo não houve associação estatística significativa entre ambas as variáveis (OR: 0,6; 95% IC: 0,34-1,05). Entre os pacientes com FL/P analisados, 74% nasceram nas duas primeiras gestações. Mesmo quando a análise estatística foi realizada no grupo dos pacientes com FL/P, não houve associação entre a ordem de paridade e FL/P ($\chi^2=0,76$; $p=0,383$). Um dos primeiros estudos caso-controle realizados para aferir a relação entre ordem de paridade e FL/P foi realizado em 1953, na Inglaterra e não se observaram correlação entre ambas as condições²⁴. Posteriormente, avaliações em populações do Sri Lanka, da França e do Irã também não observaram relação entre ordem de paridade e FL/P²⁵⁻²⁷. Por outro lado, investigações na América Latina,

Suíça, EUA e China mostraram relação positiva entre ordem de paridade e FL/P^{20,28,29}. Vieira e Orioli²³ em um estudo de meta-análise sobre ordem de paridade e FL/P mostraram associação estatística positiva entre as condições.

Investigações científicas têm mostrado relação entre intervalo interpartal curto (< 6 meses) e diversas alterações, incluindo defeitos do tubo neural, doenças cardíacas congênitas, nascimento de bebês com baixo peso e anemia¹¹. Esta associação tem sido atribuída à redução no nível de ácido fólico³⁰. Existem indicações que a suplementação com ácido fólico pode ter um efeito protetor para diversas doenças congênitas, incluindo as FL/P³¹. Nestas alterações, particularmente, a suplementação com ácido fólico reduz em um 1/3 o risco para FL/P³². Redução nos níveis de folato verificado em intervalos interpartais reduzidos tem sido associada a um risco aumentado para restrição no crescimento fetal³³. Recentemente, foi mostrado que obesidade materna e aumento nos intervalos interpartais estão associados com FP isoladas³⁴. No presente estudo, os períodos interpartais foram classificados em três intervalos, sendo que não se observou diferença estatística significativa entre os mesmos (Tabela 5).

Com relação à etiopatogenia das FL/P, Vieira⁹ comparou este evento biológico com um quebra-cabeça, contendo mais de 100 peças e que diversos genes (entre 3 a 14) mais alguns fatores de risco estão envolvidos na origem das FL/P. Assim, embora se conheça melhor a participação de genes como IRF6 (fator regulador de interferon 6), FGF (fator de crescimento fibroblástico), MSX1 e fatores de risco ambientais, a aplicação prática deste conhecimento ainda é limitada. Assim, estudos para se compreender melhor a atuação destes agentes em modelos animais e em *in vitro* possibilitarão o desenvolvimento de testes e terapêuticas mais eficazes no futuro.

Conclusão

Observou-se neste estudo caso-controle, avaliando fatores de risco ambientais para ocorrência de FL/P não sindrômicas, que houve predomínio, respectivamente, de FLP, FL e FP isoladas. Com relação ao gênero das 200 crianças participantes do estudo 108 (54%) foram do gênero masculino e 92 (46 %) do feminino. Em ambos os grupos estudados, com relação à cor da pele, houve prevalência de indivíduos, respectivamente, feoderma, leucoderma e melanoderma. Embora com uma população limitada e oriunda de um único estado brasileiro, observou-se associação entre idade materna e risco aumentado para FL/P, porém idade paterna, ordem de paridade e intervalo interpartal não se mostraram estatisticamente significante para ocorrência de FL/P.

Agradecimento: Aos pacientes que participaram do estudo. Às sugestões do Professor Dr. Antônio Prates Caldeira. À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (HMJ)

Referências Bibliográficas

1. OPCS Congenital malformation statistics. Notifications 1992 London: HMSO; 1995.
2. Kot M, Kruk-Jeromini J. Analysis of family incidence of cleft lip and/or palate. *Med Sci Monit.* 2007; 13(3):231-4.
3. Cobourne MT. The complex genetics of cleft lip and palate. *Eur J Orthod.* 2004; 26(4):7-16.
4. Fogh-Andersen P. Inheritance of harelip and cleft palate: contribution to the elucidation of the etiology of the congenital clefts of the face 1942 [Dissertation]. Copenhagen: Busck; 1942.
5. Tolarová MM, Cervenka J. Classification and birth prevalence of orofacial clefts. *Am J Med Genet.* 1998; 75(2):126-37.
6. Martelli-Júnior H, Orsi-Júnior J, Chaves MR, Barros LM, Bonan PRF, Freitas JAS. Estudo epidemiológico das fissuras labiais e palatais em Alfenas, Minas Gerais, de 1986 a 1998. *Rev Fac Odontol Univ São Paulo.* 2006; 13(1):31-5.
7. Mossey PA, Little J. Epidemiology of oral clefts: an international perspective. In *cleft lip & palate. From origin of treatment.* New York: Oxford University Press, pp 127-58.
8. Vieira AR. Unraveling human cleft lip and palate research. *J Dent Res.* 2008; 87(2):119-25.
9. Meng L, Bian Z, Torensma R, Van der Hoff JW. Biological mechanisms in palatogenesis and cleft palate. *J Dent Res.* 2009; 88(1):22-33.
10. Spina V, Psillakis JM, Lapa FS, Ferreira MC. Classificação das fissuras lábio-palatinas. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo.* 1972; 27(2):5-6.

11. Zeiger JS, Beaty TH. Is there a relationship between risk factors for oral clefts? *Teratology*. 2002; 66(3):205-8.
12. Derijcke A, Eerens A, Carels C. The birth prevalence of oral clefts: a review. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1996; 34(2):488-94.
13. Vanderas AP. Birth prevalence of cleft lip, cleft palate and cleft lip and palate among races: a review. *Cleft Palate J*. 1987; 24(5):147-53.
14. Wantia N, Rettinger G. The current understanding of cleft lip malformations. *Facial Plast Surg*. 2002; 18(4):147-53.
15. Martelli-Junior H, Porto LCVP, Barbosa DR, Bonan PRF, Freitas AB, Coletta RD. Prevalence of nonsyndromic oral clefts in a reference hospital in Minas Gerais State, between 2000-2005. *Braz Oral Res*. 2007; 21(4):314-17.
16. Paranaíba LMR, Almeida H, Barros LM, Martelli DRB, Orsi-Júnior JD, Martelli-Júnior H. Técnicas cirúrgicas correntes para fissuras lábio-palatinas, em Minas Gerais, Brasil. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2009, *in press*.
17. Vieira AR, Orioli IM, Murray JC. Maternal age and oral clefts: A reappraisal. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002; 94(5):530-5.
18. Shaw GM, Croen LA, Cury CJ. Isolated oral cleft malformations: associations with maternal age and infant characteristics in a California population. *Teratology*. 1991; 43(2):225-8.
19. Savitz DA, Schwingl PJ, Keels MA. Influence of paternal age, smoking, and alcohol consumption on congenital anomalies. *Teratology*. 1991; 44(3):429-40.
20. Cooper ME, Stone RA, Liu YE, Hu DN, Melnick M, Marazita ML. Descriptive epidemiology of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in Shanghai, China, from 1980 to 1989. *Cleft Palate Craniofac J*. 2000; 37(3):274-80.
21. Hay S. Incidence of clefts and parental age. *Cleft Palate J*. 1967; 4(1):205-13.

22. Bille C, Skytthe A, Vach W, Knudsen LB, Andersen AMN, Murray JC, Christensen K. Parent's age and the risk of oral cleft. *Epidemiology*. 2005; 16(3):311-6.
23. Vieira AR, Orioli I. Birth order and oral clefts: a meta analysis. *Teratology*. 2002; 66(4):209-16.
24. MacMahon B, McKeown T. The incidence of harelip and cleft palate related to birth rank and maternal age. *Am J Hum Genet*. 1953; 5(2):176-83.
25. Aramatunga NAS. A study of etiologic factors for cleft lip and palate in Sri Lanka. *J Oral Maxillofac Surg*. 1989; 47(4):7-10.
26. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Epidemiological and genetic study in 207 cases of oral clefts in Alsace, northeastern France. *J Med Genet*. 1991; 28(5):325-9.
27. Rajabian MH, Sherkat M. An epidemiologic study of oral clefts in Iran: analysis of 1,669 cases. *Cleft Palate Craniofac J*. 2000; 37(7):191-6.
28. Menegotto BG, Salzano FM. Epidemiology of oral clefts in a large South American sample. *Cleft Palate Craniofac J*. 1991; 28(4):373-7.
29. Robert E, Kallen B, Harris J. The epidemiologic of orofacial clefts. *J Craniofac Genet Dev Biol*. 1996; 16(2):234-241.
30. O'Neill J. Do folic acid supplements reduce facial clefts? *Evid Based Dent*. 2008; 9(3):82-3.
31. Czeizel AE, Toth M, Rockenbauer M. Population-based case control study of folic acid supplementation during pregnancy. *Teratology*. 1996; 53(4):345-51.
32. Villamor E, Sparén P, Cnattingius S. Risk of oral clefts in relation to prepregnancy weight change and interpregnancy interval. *Am J Epidemiol*. 2008; 167(11):1305-11.

33. van Eijsden M, Smits LJ, van der Wal MF, Bonsel GJ. Association between short interpregnancy intervals and term birth weight: the role of folate depletion. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88(1):147-53.

34. Wilcox AJ, Lie RT, Solvoll K, Taylor J, McConnaughey DR, Abyholm F. Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study. *BMJ.* 2007; 334(4):464.

Tabela 1. Distribuição das crianças do grupo “caso” e “controle” com relação às faixas etárias.

Faixa etária (anos)	Grupo “caso”		Grupo “controle”	
	n	%	n	%
0 a 3	44	44	2	2
4 a 6	22	22	35	35
7 a 9	17	17	44	44
10 a 12	17	17	19	19
Total	100	100	100	100

Tabela 2. Tipo e prevalência das fissuras lábio-palatinas, por grupo e no geral.

Tipo de FL/P	n	Prevalência no grupo (%)	Prevalência no geral (%)
Fissura palatina	16		16
Completa	4	25	4
Incompleta	12	75	12
Fissura labial	30		30
Completa Unilateral	15	50	15
Incompleta Unilateral	14	46,6	14
Completa Bilateral	1	3,3	1
Fissura lábio-palatina	54		54
Completa Unilateral	36	66,6	36
Completa Bilateral	18	33,3	18
Total	100	100	100

Tabela 3. Distribuição da idade materna e paterna nos grupos “caso” e “controle”.

	Grupo “caso”		Grupo “controle”	
Idade materna (anos)	n	%	n	%
≤ 25	26	26	12	12
26 a 35	52	52	54	54
> 35	22	22	34	34
Idade paterna (anos)				
≤ 40	75	75	70	70
> 40	25	25	30	30
Total	100	100	100	100

Tabela 4. Distribuição da ordem de paridade nos grupos “caso” e “controle”.

Ordem de paridade	Grupo “caso”		Grupo “controle”		Total	
	n	%	n	%	n	%
1 ^o Filho	50	50	37	37	87	43,5
2 ^o Filho	24	24	36	36	60	30
3 ^o Filho	12	12	17	17	29	14,5
4 ^o Filho	9	9	5	5	14	7
5 ^o Filho	5	5	2	2	7	3,5
7 ^o Filho	0	0	2	2	2	1
10 ^o Filho	0	0	1	1	1	0,5

Tabela 5. Análise bivariada da idade materna, paterna e intervalo interpartal dos grupos “caso” e “controle”.

Variável	Categoria	“Caso”	“Controle”	OR	IC-95%	<i>p</i>
Idade Materna (anos)	≤ 25	26	26	12	12	1,0
	26 a 35	52	52	54	54	0,42 0,19-0,95 0,037*
	> 35	22	22	34	34	0,29 0,12-0,69 0,006*
Idade Paterna (anos)	≤ 40	75	75	70	70	1,0
	> 40	25	25	30	30	0,70 0,36-1,35 0,284
Intervalo Interpartal (meses)	1 a 24	20	40	18	28,57	1,0
	25 a 48	13	26	16	25,39	0,58 0,22-1,57 0,285
	> 48	17	34	29	46,03	0,53 0,22-1,26 0,152

*valor estatisticamente significante ($p < 0,05$).

6. Conclusões

Após a realização do estudo e conforme os objetivos propostos, concluiu-se que:

1. Em uma população de 185 indivíduos, assistidos em um serviço de referência brasileiro para reabilitação de deformidades crânio-faciais, foi verificada a incidência familiar positiva de FL/PNS em 35,13% dos pacientes e a existência de dois grupos de FL/P distintos (FL/FLP e FP) no período de 2004 a 2008.
2. Em relação à incidência familiar para FL/P, em ambos os grupos estudados (FL/FLP e FP), dentre os parentes de primeiro grau, os primos foram os mais acometidos pelas fissuras.
3. No estudo caso-controle, verificou-se a associação entre a idade materna e o risco aumentado para FL/P ($p < 0,05$). Porém, a idade paterna, a ordem de paridade e o intervalo interpartal não foram estatisticamente significantes para a ocorrência de FL/P.

7. Referências

1. Birnbaum S, Reutter H, Mende M, de Assis NA, Diaz-Lacava A, Herms S, Scheer M, Lauster C, Braumann B, Schmidt G, Martini M, hemprich A, Potzsch S, Knapp M, Nothen MM, Kramer FJ, Mangold E. Further evidence for the involvement of MYH9 in the etiology of non-syndromic cleft lip with or without cleft palate. **Eur J Oral Sci.** 2009; 117:200-203.
2. Martelli-Junior H, Porto LCVP, Barbosa DR, Bonan PRF, Freitas AB, Coletta RD. Prevalence of nonsyndromic oral clefts in a reference hospital in Minas Gerais State, between 2000-2005. **Braz Oral Res.** 2007; 21:314-317.
3. Vieira AR. Unraveling human cleft lip and palate research. **J Dent Res.** 2008; 87:119-125.
4. Wantia N, Rettinger G. The current understanding of cleft lip malformations. **Facial Plast Surg.** 2002; 18:147-153.
5. Spina V, Psillakis Jm, Lapa FS, Ferreira MC. Classificação das fissuras lábio-palatinas. Sugestão de modificação. **Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo.** 1972; 27:5-6.
6. Cobourne MT. The complex genetics of cleft lip and palate. **Eur J Orthod.** 2004; 26:7-16.
7. Martelli-Júnior H, Orsi-Júnior J, Chaves MR, Barros LM, Bonan PRF, Freitas JAS. Estudo epidemiológico das fissuras labiais e palatais em Alfenas, Minas Gerais, de 1986 a 1998. **Rev Fac Odontol Univ São Paulo.** 2006; 13:31-35.
8. Mossey P, Little J. Epidemiology of oral clefts: an international perspective. In: Wyszynski DF. Cleft lip and palate: from origin to treatment. New York: Oxford University Press; 2002.

9. Kot M, Kruk-Jeromini J. Analysis of family incidence of cleft lip and/or palate. **Med Sci Monit.** 2007; 13:231-234.
10. Murray JC. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. **Clin Genet.** 2002; 61:248-256.
11. Zeiger JS, Beaty TH. Is there a relationship between risk factors for oral clefts? **Teratology.** 2002; 66: 205-208.
12. Millard Jr. R. Cleft Craft: the evolution of its surgery. I. the unilateral defonnity. Boston: Littie, Browand company; 1976.
13. Fogh-Andersen P. Inheritance of harelip and cleft palate. Copenhagen: Munksgaard; 1942.
14. Loffredo CM, Freitas JAS, Gricolli AAG. Fissuras lábio-palatais: estudo caso-controlado. **Rev Saúde Pública.** 1994; 28: 571-575.
15. Donahue RF. Birth variables and the incidence of cleft palate. **Cleft Palate Craniofac J.** 1965; 2:282-290.
16. Psaumé J. Le traitement du bec-de-lievre. Paris: Mason; 1966.
17. Emanuel I, Culver BH, Erickson JD. The further epidemiological differentiation cleft and palate: a population of clefts in King Country Washington, 1956-1965. **Teratology.** 1973; 7:271-281.
18. Murray JC, Daack-Hirsch S, Buetow KH, Munger R, Espina L Aglinawan N, Villanueva E, Rary J, Magee K, Magee W. Clinical and epidemiological studies of cleft lip and palate in the Philippines. **Cleft Palate Craniofac J.** 1997; 34:7-10.
19. Fonseca EP, Rezende JVR. Incidência das malformações do lábio e do palato. **Rev Fac Odontol São Paulo.** 1971; 1:45-58.
20. Menezes VA. Aspectos epidemiológicos das malformações congênitas labiopalatais, no estado de Pernambuco. Camaragibe; 1988.

21. Capelozza Filho L, Silva Filho OG. Fissuras labiopalatais In: Petrelli E. Ortodontia para fonoaudiologia. Lovise; 1992.
22. Duarte R, Leal MJ. Leque das malformações congênitas associadas às fissuras lábio alvéolo palatinas. **Acta Medica Portuguesa**. 1999; 12:147-154.
23. Tobiasen J. M. Psychosocial adjustment to cleft lip and palate. In: Bardach J, Morris HL. Multidisciplinary management of cleft lip and palate. Philadelphia: W. B. Saunders; 1990.
24. Cardoso M do SO, Caldas Júnior A de F, Jovino-Silveira RC. Saúde bucal e qualidade de vida em pacientes fissurados. **J Bras Odonto-Psicol Odontol Pacientes Espec**. 2005; 1:92-98.
25. Paranaíba LMR, Almeida H, Barros LM, Martelli DRB, Orsi-Júnior JD, Martelli-Júnior H. Técnicas cirúrgicas correntes para fissuras lábio-palatinas, em Minas Gerais, Brasil. **Rev Bras Otorrinolaringol**. 2009, *in press*.
26. Cerqueira MN, Teixeira CT, Naressi SCM e Ferreira APP. Ocorrência de fissuras labiopalatais na cidade de São José dos Campos. **Rev Bras Epidemiol**. 2005; 8:161-166.
27. Cardoso MSO. A importância do tratamento integrado na reabilitação das lesões lábio-palatais, para os profissionais da cidade do Recife. Dissertação Mestrado, Faculdade de Odontologia de Pernambuco. Camaragibe.1999.
28. Monlleo IL, Mossey PA, Gil-da-Silva-Lopes VL. Evaluation of craniofacial care outside the Brazilian reference network for craniofacial treatment. **Cleft Palate Craniofacial J**. 2009; 46:204-211.
29. Altmann EBC. Fissuras labiopalatinas. Carapicuíba: Pró-Fono; 1997.

30. Montandon EM, Duarte RC, Furtado PGC. Prevalência de doenças bucais em crianças portadoras de fissuras labiopalatinas. **J Bras Odontopediatr Odontol Bebê**. 2001; 4:68-73.
31. Neville BW, Danm DD, Allen CM, Bouquot JE. Patologia Oral e Maxilofacial. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
32. Prescott NJ, Winter RM, Malcolm S. Nonsyndromic cleft lip and palate: complex genetics and environmental effects. **Ann Hum Genet**. 2001; 65:505-515.
33. Silva AL. Análise de genes candidatos para fissuras orais não sindrômicas em famílias com recorrência. Tese de Doutorado, Universidade Estadual Paulista. Botucatu. 2007.
34. Langman J. Abrégé d'Embriologie Medicale. Masson, Montreal; 1982.
35. Ferguson CA, Tucker AS, Sharpe PT. Temporospatial cell interactions regulating mandibular and maxillary arch patterning. **Development**. 2000; 127:403-412.
36. Ito Y, Yeo JY, Chytil A, Han J, Bringas P, Nakajima A, Shuler C, Moses H, Chai Y. Conditional inactivation of Tgfbr2 in cranial neural crest causes cleft palate and calvaria defects. **Dev Dis**. 2003; 130:5269-5280.
37. Diewart V, Shiota K. Morphological observations in normal primary palate and cleft lip embryos in the Kyoto collection. **Teratology**. 1990; 41:663-677.
38. Carstens M. Development of the facial midline. **J Craniofac Surg**. 2002; 13:129-187.
39. Moore KL. Embriologia básica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1993.
40. Brand R, Isselhard D. Anatomy of orofacial structures. St. Louis: Mosby; 2003.
41. Jones KL. Padrões Reconhecíveis de Malformações Congênitas. 5ª Ed. São Paulo: Editora Manole Ltda.; 1998.

42. Moore K, Persaud T. Before we are born: essentials of embryology and birth defects. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1990.
43. Kerrigan J, Mansell J, Sengupta A, Brown N, Sandy J. Palatogenesis and potential mechanisms for clefting. **J R Coll Surg Edinb.** 2000; 45:351-358.
44. Martinez-Alvarez C, Tudela C, Perez-Miguelsanz J, O'Kane S, Puerta J, Ferguson M. Medial edge epithelial cell fate during palatal fusion. **Dev Biol.** 2000; 220:343-357.
45. Cuervo R, Covarrubias L. Death is the major fate of medial edge epithelial cells and the cause of basal lamina degradation during palatogenesis. **Development.** 2004; 131:15-24.
46. Takahara S, Takigawa T, Shiota K. Programmed cell death is not a necessary prerequisite for fusion of the mouse palate. **Int J Dev Biol.** 2004; 48:39-46.
47. Saxén I. Cleft lip and palate in Finland: parental histories, course of pregnancy and select environmental factors. **Int J Epidemiol.** 1974; 3:263-270.
48. Thompson JS, Thompson MW. Genética Médica. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 1976.
49. Murray JC. Genes and environment, non-syndromic cleft lip and palate. Presidential Lecture. 2000.
50. Martelli-Junior H , Chaves MR, Swerts MSM, Miranda RT , Bonan PRF, Coletta RD. Clinical and Genetic Features of Van der Woude Syndrome in Two Large Families in Brazil. **Cleft Palate Craniofac J.** 2006; 44:33-37.
51. Kromberg JG, Jenkins T. Common birth defects in South African blacks. **S Afr Med J.** 1982; 62:599-602.
52. Fogh-Andersen P. Incidence of cleft lip and palate: constant or increasing? **Acta Chir Scand.** 1961; 122:106-111.

53. Gregg T, Boy D, Richardson A. The incidence of cleft lip and palate in Northern Ireland from 1980-1990. **Brit J Orthodont.** 1994; 21:387-392.
54. Nagen-Filho H, Moraes N, Rocha RGF. Contribuição para o estudo da prevalência das má formações congênitas lábio-palatais na população escolar de Bauru. **Rev Fac Odont S Paulo.** 1968; 6:111-128.
55. Arce B, Azevedo JB, Freire-Maia N, Chautard EA. Freqüência e riscos da recorrência de fissuras lábio-palatinas. **Rev Paul Med.** 1968; 72: 239-246.
56. Croen LA, Shaw Gm, Wasserman CR, Tolarova MM. Racial and ethnic variations in the prevalence of orofacial clefts in Califórnia, 1983-1992. **Am J Med Genet.** 1998; 79:42-47.
57. Tolarova MM, Cervenka J. Classification and birth prevalence of orofacial cleft. **Am J Med Genet.** 1998; 75:42-47.
58. Chung CS, Beechert AM. Genetic epidemiology of cleft lip with or without cleft palate in the population of Hawaii. **Genet Epidemiol.** 1987; 4:415-423.
59. Cembrano JRJ, Vera JS, Joaquina JB, Tongson TL, Manalo PD, Fernandez GC, Encarnacion RC. Familial risk of recurrence of cleft lip and palate. **Philipp J Surg Spec.** 1995; 50:37-40.
60. Tolarova M. Orofacial clefts in Czechoslovakia. Incidence, genetics and prevention of cleft lip and palate over a 19 year period. **Scand J Plast Reconstr Surg.** 1987; 21:19-25.
61. Loffredo LCM, Souza JMP, Freitas JAS, Mossey PA. Oral clefts and vitamin supplementation. **Cleft Palate Craniofac J.** 2001; 38:76-83.
62. Wyszynski DF. Cleft lip and palate. New York: Oxford University Press; 2002.
63. Fraser FC. Etiology of cleft lip and palate. In: Grabb WC et al., ed. General aspects of cleft lip and palate. Boston: Little, Brown and Company; 1971.

64. Fraser F.C. The genetics of clefts lip and palate: yet another look. In: Pratt RM; Christiansen RL. (Eds.). Current research trends in prenatal craniofacial development. Amsterdam: Elsevier North Holland; 1980.
65. Owens JR. Epidemiology of facial clefting. **Arch Dis Childh.** 1985; 60:521-524.
66. OPCS Congenital malformation statistics. Notifications 1992 London: HMSO; 1995.
67. Freitas JA. Uma parceria que deu certo. Relatório de Atividades Técnico-Científicas e Financeiro. Hospital de Pesquisa e Reabilitação Lábio-Palatais. Universidade de São Paulo. Bauru; 1998.
68. Huang JJ, Hou JW, Tan YC, Chen KT, Lo LJ, Chen YR. Van der Woude Syndrome: Clinical Presentation in 64 Patients. **Cleft Palate Craniofac J.** 2007; 44:649-652.
69. Lettieri J. Human malformations and related anomalies. New York: Oxford University Press; 1993.
70. Kriens O. Documentation of cleft lip, alveolus, and palate. In: Bardach J; Morris HL. (Eds.). Multidisciplinary management of cleft lip and palate. Philadelphia: W. B. Saunders; 1990.
71. Kernahan DA. Classification of cleft lip and palate. In: Kernahan DA; Rosenstein SW; Dado DV. (Eds.). Cleft lip and palate: a system of management. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990.
72. Davis JS, Ritchie HF. Classification of congenital clefts of the lip and palate. **Dent Cosmos.** 1923; 65:661.
73. Veau V. Classification of cleft lip and palate. In: Cleft lip and palate: surgical dental and speech aspects. **Little & Brown.** 1971; 13:66-80.

74. Spina V. A proposed modification for the classification of cleft lip and palate. **Cleft Palate J.** 1973; 10:251-252.
75. Gorlin RJ, Cohen MM, Hennekam RCM. Syndromes of the head and neck. 4.ed. United States: Oxford University Press; 2001.
76. Warkany J, Nelson RC, Schraffenberger E. Congenital malformations induced in rats by maternal nutritional deficiency. **Am J Dis Child.** 1943; 65:882-894.
77. Murray JC. Face facts: genes, environment, and clefts. **Am J Hum Genet.** 1995; 57:227-232.
78. Schliekelman P, Slatkin M. Multiplex relative risk and estimation of the number of loci underlying an inherited disease. **Am J Hum Genet.** 2002; 71:1369-1385.
79. Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 15^a Ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996.
80. Lidral AC, Romitti PA, Basart AM, Doetschman T, Leysens NJ, Daack-Hirsch S, Semina EV, Johnson LR, Machida J, Burds A, Parnell TJ, Rubenstein JLR, Murray JC. Association of *MSX1* and *TGFB3* with nonsyndromic clefting in humans. **Am J Hum Genet.** 1998; 63:557-568.
81. Lidral AC, Moreno LM. Progress towards discerning the genetics of cleft lip. **Curr Opin Pediatr.** 2005; 17:731-739.
82. Vieira AR, Orioli IM, Murray JC. Maternal age and oral clefts: a reappraisal. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** 2002; 94:530-539.
83. Taher AY. Cleft lip and palate in Tehran. **Cleft Palate Craniofac J.** 1992; 29:15-16.
84. Bender PL. Genetics of cleft lip and palate. **J Pediatr Nurs.** 2000; 15:242-249.
85. Wyszynski D F, Beaty T H. Review of the role of potential teratogens in the origin of human nonsyndromic oral clefts. **Teratology.** 1996; 53:309-317.

86. Christensen K, Keith G, Fogh-Andersen P. Oral clefts, transforming growth factor alpha gene variants, and maternal smoking: a population-based case-control study in Denmark, 1991-1994. **Am J Epidemiol.** 1999;149:248-255.
87. Jordan R, Wilson J, Schunacher H. Embryotoxicity of the folate antagonist methotrexate in rats and rabbits. **Teratology.** 1977; 15:73-80.
88. Tolarova M, Harris J. Reduced recurrence of orofacial clefts after periconceptional supplementation with high-dose folic acid and multivitamin. **Teratology.** 1995; 51:71-78.
89. 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 periconceptionally. **Lancet.** 1995; 346:393-396.
90. Czeizel AE, Timar L, Sarkozi A. Dose-dependent effect of folic acid on the prevention of orofacial clefts. **Pediatrics.** 1999; 104:66-69.
91. Itikala PR, Watkins ML, Mulinare J. Maternal multivitamin use and orofacial clefts in offspring. **Teratology.** 2001; 63:79-86.
92. Wyszynski DF, Diehl SR. Infant C677T mutation in MTHFR: maternal periconceptional vitamin use, and risk of nonsyndromic cleft lip. **Am J Med Genet.** 2000; 92:79-80.
93. de Paula LAM. Fatores ambientais e polimorfismo C677T no gene MTHFR: interação gene-ambiente na etiologia da fissura de lábio com ou sem fissura de palato não-sindrômica. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Botucatu. 2003.
94. Khoury MJ, Weinstein A, Panny S, Holtzman NA, Lindsay PK, Farrel K, Eisenberg M. Maternal cigarette smoking and oral clefts: a population-based study. **Am J Pub Health.** 1987; 77:623-625.

95. Lief S, Olshan AF, Werler M, Strauss RP, Smith J, Mitchell A. Maternal cigarette smoking during pregnancy and risk of oral clefts in newborns. **Am J Epidemiol.** 1999; 150: 683-694.
96. Beaty T, Maestri N, Hetmanski J, Wyszynski D, Vanderkolk C, Simpson J, McIntosh I, Smith E, Zeiger J, Raymond G, Panny S, Tiff C, Lewanda A, Cristion C, Wulfsberg E. Testing for interaction between maternal smoking and *TGFA* genotype among oral cleft cases born in Maryland 1992-1996. **Cleft Palate Craniofac J.** 1997; 34:447-454.
97. Chung KC, Kowalski CP, Kim HM, Buchman SR. Maternal cigarette smoking during pregnancy and the risk of having a child with cleft lip/palate. **Plast Reconstr Surg.** 2000; 105:485-491.
98. Lorente C, Cordier S, Goujard J, Segolene A, Bianchi F, Calzolari E, De Walle H, Knill-Jones R. Occupational exposure and congenital malformation working group. Tobacco and alcohol use during pregnancy and risk of oral clefts. **Am J Public Health.** 2000; 90:415-419.
99. Little J, Cardy A, Munger RG. Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. **Bull World Health Organ.** 2004; 82:213-218.
100. Munger RG, Romitta PA, Daack-Hirsch S, Burns TL, Murray JC, Hanson J. Maternal alcohol use and risk of orofacial cleft birth defects. **Teratology.** 1996; 54:27-33.
101. Kotch LE, Sulik KK. Experimental fetal alcohol syndrome: proposed pathogenic basis for a variety of associated facial and brain anomalies. **Am J Med Genet.** 1992; 44:168-176.

102. Cartwright MM, Smith SM. Increased cell death and reduced neural crest cell numbers in ethanol-exposed embryos: partial basis for the fetal alcohol syndrome phenotype. **Alcohol Clin Exp Res.** 1995; 19:378-386.
103. Leite GIC, Paumgarten RJF, Koifman S. Oral clefts in the newborn and medical intakes and maternal health conditions: a case-control study in the city of Rio de Janeiro, Brasil. **Rev Bras Saúde Matern Infant.** 2005; 5:35-43.
104. Cunha ECM, Fontana R, Fontana T, Silva WR, Moreira QVP, Garcias GL, Roth MGM. Antropometria e fatores de risco em recém-nascidos com fendas faciais. **Rev Bras Epidemiol.** 2004; 7:417-422.
105. Collares MVM, Westephalen ACA, Costa TCD, and Goldin JR. Fissuras lábio-palatinas: incidência e prevalência da patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Um estudo de 10 anos. **Revista AMRIGS.** 1995; 39:183-188.
106. Missouri Monthly Vital Statistics. Missouri Department Health. Center for Health Information Management and Epidemiology. Jefferson City, Missouri 65102-0570. 2000; 34:41.
107. Vieira AR, Orioli I. Birth order and oral clefts: a meta analysis. **Teratology.** 2002; 66:209-216.
108. Nunes LMN, Queluz DP, Pereira AC. Prevalência de fissuras labiopalatais no município de Campos dos Goytacazes – RJ, 1999-2004. **Rev Bras Epidemiol.** 2007; 10:12-18.
109. Schuler-Faccini L, Leite JCL, Sanseverino MTV, Peres RM. Evaluation of potential teratogens in Brazilian population. **Cienc Saude Coletiva.** 2002; 7: 65-71.
110. Conway H e Wagner KJ. Incidence of clefts in New York City. **Cleft Palate J.** 1966; 3:384-390.

111. Altemus LA. The incidence of cleft lip and palate among North American negroes. **Cleft Palate J.** 1996; 3:357-361.
112. Tanaka T. A clinical, genetic and epidemiologic study on cleft lip and/or cleft palate. **Jap J Hum Genet.** 1972; 16:278-308.
113. Natsume N e Kawai T. Incidence of cleft lip and cleft palate in 36,696 Japanese babies born during 1983. **Int J Oral Maxillofac Surg.** 1986; 15:565-568.
114. Melnick M, Bixler D, Fogh-Andersen P, Conneally PM. Cleft lip+-cleft palate: an overview of the literature and an analysis of Danish cases born between 1941 and 1968. **Am J Med Genet.** 1980; 6:83-97.
115. Mitchell LE, Beaty TH, Lidral AC. Guidelines for the design and analysis of studies on nonsyndromic cleft lip and cleft palate in humans: summary report from a workshop of the international consortium for oral clefts genetics. **Cleft Palate Craniofac J.** 2002; 39:93-100.
116. Paranaíba LMR, Martelli-Júnior H, Swerts MSO, Line SRP, Coletta RD. Novel mutations in the IRF6 gene in Brazilian families with Van der Woude syndrome. **Int J Mol Med.** 2008; 22:507-511.
117. Fogh-Andersen, P. Genetic and non-genetic factors in the etiology of facial clefts. **Scand J Plast Reconstr Surg.** 1967; 1:22-29.
118. Hall J. Human Malformations and Related Anomalies. Oxford University Press, 1993.
119. Metrakos J, Metrokos K, Baxter H. Clefts of the lip and palate in twins. **Plast Reconstr Surg.** 1958; 22:109-122.
120. Mitchell LE, Risch N. Mode of inheritance of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: a reanalysis. **Am J Hum Genet.** 1992; 51:323-332.

121. Christensen K, Fogh-Andersen P. Cleft lip (+ cleft palate) in Danish twins, 1970-90. **Am J Med Genet.** 1993; 47:910-916.
122. Ardinger H, Buetow K, Bell G, Bardauch J, Van Demarck, Murray JC. Association of genetic variation of the transforming growth factor-alpha gene with cleft lip and palate. **Am J Hum Genet.** 1989; 45:348-353.
123. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?> Acesso em [2009 jan 15].
124. Stoll C, Quian JF, Feingold J, Sauvage P, May E. Genetic variation in transforming growth factor alpha: possible association of BamHI polymorphism with bilateral sporadic cleft lip and palate. **Am J Hum Genet.** 1992; 50:870-871.
125. Machida J, Yoshiura K, Funkhauser CD, Natsume N, Kawai T, Murray JC. Transforming growth factor-alpha (*TGFA*): genomic structure, boundary sequences, and mutation analysis in nonsyndromic cleft lip/palate and cleft palate only. **Genomics.** 1999; 61:237-242.
126. Chenevix-Trench G, Jones K, Green A, Martin N. Further evidence for an association between genetic variation in transforming growth factor alpha and cleft lip and palate. **Am J Hum Genet.** 1991; 48:1012-1013.
127. Holder SE; Vintiner GM; Farren B; Malcolm S; Winter RM. Confirmation of an association between RFLPs at the transforming growth factor alpha locus and nonsyndromic cleft lip and palate. **J. Med. Genet.** 1992; 29:390-392.
128. Sassani R, Barlett SP, Feng H, Goldner-Sauver A, Haq AK, Buetow KH, Gasser DL. Association between alleles of the transforming growth factor alpha locus and the occurrence of cleft lip. **Am J Med Genet.** 1993; 45:565-569.

129. Feng H, Sassani R, Barlett SP, Lee A, Hecht JT, Malcolm S, Winter RM, Vintiner GM, Buetow KH, Gasser DL. Evidence from family studies for linkage disequilibrium between *TGFA* and a gene for nonsyndromic cleft lip with or without palate. **Am J Hum Genet.** 1994; 55:932-936.
130. Pezzeti F, Scapoli L, Martinelli M, Carinci F, Bodo M, Carinci P, Tognon M. A locus in 2p13-14, in addition to that mapped in 6p23, is involved in non-syndromic orofacial cleft malformation. **Genomics.** 1998; 50:299-305.
131. Farrall M, Buetow KH, Murray JC. Resolving an apparent paradox concerning the role of *TGFA* in CL/P. **Am J Hum Genet.** 1993; 52:434-437.
132. Luetke NC, Qiu TH, Peiffer RL, Oliver P, Smithies O, Lee DC. TGF alpha deficiency results in hair follicle and eye abnormalities in targeted and waved-1 mice. **Cell.** 1993; 73:263-278.
133. Jezewski PA, Vieira AR, Nishimura C, Ludwig M, Johnson M, O'Brien SE, Daack-Hirsch S, Schultz RE, Weber A, Nepomucena B, Romitti PA, Christensen K, Orioli IM, Castilla EE, Machida J, Natsume N, Murray JC. Complete sequencing shows a role for *MSX1* in non-syndromic cleft lip and palate. **J Med Genet.** 2003; 40:399-407.
134. Suzuki Y, Jezewski PA, Machida J, Watanabe Y, Shi M, Cooper ME, Viet Le T, Nguyen TD, Hai H, Natsume N, Shimoizato K, Marazita ML, Murray JC. In a Vietnamese population, *MSX1* variants contribute to cleft lip and palate. **Genet Med.** 2004; 6:117-125.
135. Vieira AR, Avila JR, Daack-Hirsch S, Dragan E, Felix TM, Rahimov F, Harrington J, Schultz RR, Watanabe Y, Johnson M, Fang J, O'Brien SE, Orioli IM, Castilla EE, Fitzpatrick DR, Jiang R, Marazita ML, Murray JC. Medical sequencing of candidate genes for nonsyndromic cleft lip and palate. **PLoS Genet.** 2005; 1:64-65.

136. Satokata I, Maas R. *MSX1* deficient mice exhibit cleft palate and abnormalities of craniofacial and tooth development. **Nat Genet.** 1994; 6:348-353.
137. Ivens A, Flavin A, Williamson R, Dixon M, Bates G, Buckingham M, Robert B. The human *homeobox* gene *HOX7* maps to chromosome 4p16.1 and may be implicated in Wolf-Hirschorn syndrome. **Hum Genet.** 1990; 84:473-476.
138. Bell JR, Noveen A, Liu YH, Ma L, Dobias S, Kundu R, Juo W, Xia Y, Lusic AJ, Snead ML, Maxson R. Genomic structure, chromosomal location, and evolution of the mouse *Hox 8* gene. **Genomics.** 1993; 16:123-131.
139. Maestri NE, Beaty TH, Hetmanski J, Smith EA, McIntosh I, Wyszynski DF, Liang KY, Duffy DL, Vanderkolk C. Application of transmission disequilibrium tests to nonsyndromic oral clefts: including candidate genes and environmental exposures in the models. **Am J Med Genet.** 1997; 73:337-344.
140. Beaty TH, Wang H, Hetmanski JB, Fan YT, Zeiger JS, Liang KY, Chiu YF, Vanderkolk CA, Seifert KC, Wulfsberg EA, Raymond G, Panny SR, McIntosh I. A case-control study of nonsyndromic oral clefts in Maryland. **Ann Epidemiol.** 2001; 11:434-442.
141. Jugessur A, Lie RT, Wilcox AJ, Murray JC, Taylor JA, Saugstad OD, Vindenes HA, Abyholm F. Variants of developmental genes (*TGFA*, *TGFB3*, and *MSX1*) and their association with oral clefts: a case-parent triad analysis. **Genet Epidemiol.** 2003; 24:1-10.
142. Vieira AR, Romitti PA, Orioli IM, Castilla EE. Complex segregation analysis of 1.792 cleft lip and palate families in South America: 1967-1997. **Pesqui Odontol Bras.** 2003; 17:161-165.
143. Davidson D. The function and evolution of *MSX1* genes: pointers and paradoxes. **Trends Genet.** 1995; 11:405-411.

144. Wang Y, Sassonon D. Ectoderm-mesenchyme and mesenchyme-mesenchyme interactions regulate *MSX1* expression and cellular differentiation in the murine limb bud. **Dev Biol.** 1995; 168:374-382.
145. Peters H, Balling R. Teeth. Where and how to make them. **Trends Genet.** 1999; 15:59-65.
146. Zhang H, Hu G, Wang H, Sciavolino P, Iler N, Shen M, Abate-Shen C. Heterodimerization of Msx and Dlx homeoproteins results in functional antagonism. **Mol Cell Biol.** 1997; 17:2920-2932.
147. Blin-Wakkach C, Lezot F, Ghoul-Mazgar S, Hotton D, Monteiro S, Teillaud C, Pibouin L, Orestes-Cardoso S, Papagerakis P, Macdougall M, Robert B, Berdal A. Endogenous Msx1 antisense transcript: In vivo and in vitro evidences, structure, and potential involvement in skeleton development in mammals. **Proc Natl Acad Sci USA.** 2001; 98:7336-7340.
148. Hu G, Lee H, Price SM, Shen MM, Abate-shen C. Msx *homeobox* genes human *MSX1* homeodomain missense mutation causes selective tooth humans. **Nat Genet.** 2001; 24:342-343.
149. Proetzel G, Pawlowski AS, Wiles MV, Yin M, Boivin GP, Howles PN, Ding J. Transforming growth factor-B3 is required for secondary palate fusion. **Nat Genet.** 1995; 11:409-414.
150. Cui XM, Chai Y, Chen J, Yamamoto T, Ito Y, Bringas P, Shuler C. TGF- β 3-dependent SMAD2 phosphorylation and inhibition of MEE proliferation during palatal fusion. **Dev Dyn.** 2003; 227:387-394.
151. Sato F, Natsume N, Machido J, Suzuki S, Kawait T. Association between transforming growth factor beta 3 and cleft lip and/or palate in the Japanese population. **Plast Reconstr Surg.** 2001; 107:1909-1910.

152. Beaty T, Hetmanski J, Zeiger J, Fan Y, Liang K, Vanderkolk C, McIntosh I. Testing candidate genes for non-syndromic oral clefts using a case-parent trio design. **Genet Epidemiol.** 2002; 22:1-11.
153. Kim MH, KIM HJ, Choi JY, Nahm DS. Transforming growth factor-beta3 gene SfaN1 polymorphism in Korean nonsyndromic cleft lip and palate patients. **J Biochem Mol Biol.** 2003; 30:533-537.
154. Ichikawa E, Watanabe A, Nakano Y, Akita S, Hirano A, Kinoshita A, Kondo S, Kishino T, Uchiyama T, Niikawa N, Yoshiura K. PAX9 and *TGFB3* are linked to susceptibility to nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in the Japanese: population-based and family-based candidate gene analyses. **J Hum Genet.** 2006; 51:38-46.
155. Tanabe A, Taketani S, Endo-Ichikawa Y, Tokunaga R, Ogawa Y, Hiramoto M. Analysis of the candidate genes responsible for non-syndromic cleft lip and palate in Japanese people. **Clin Sci.** 2000; 99:105-111.
156. Thomas BL, Liu JK, Rubenstein JL, Sharpe PT. Independent regulation of Dlx2 expression in the epithelium and mesenchyme of the first branchial arch. **Development.** 2000; 127:217-224.
157. Vainio S, Karavanova I, Jowett A, Thesleff I. Identification of BMP-4 as a signal mediating secondary induction between epithelial and mesenchymal tissues during early tooth development. **Cell.** 1993; 75:45-58.
158. Bennett J, Efav D. Orthognathic surgery in the patient with cleft lip and palate. *Atlas Oral Maxillofac.* **Surg Clin North Am.** 1995; 3:51-61.
159. Eroshkin A, Mushegian A. Conserved transactivation domain shared by interferon regulatory factors and Smad morphogens. **J Mol Med.** 1999; 77:403-405.

160. Mamane Y, Heylbroeck C, Genin P, Algarte M, Servant MJ, Lepage C, Deluca C, Kwon H, LIN R, Hiscott J. Interferon regulatory factors: the next generation. **Gene**. 1999; 237:1-14.
161. Kondo S, Schutte BC, Richardson RJ, Bjork BC, Knight AS, Watanabe Y, Howard E, Ferreira de Lima RL, Daack-Hirsch S, Sander A, Macdonald-McGinn DM, Zackai EH, Lammer EJ, Aylsworth AS, Ardinger HH, Lidral AC, Pober BR, Moreno L, Arcos-Burgos M, Valencia C, Houdayer C, Bahuau M, Moretti-Ferreira D, Richieri-Costa A, Dixon MJ, Murray JC. Mutations in *IRF6* cause Van der Woude and Popliteal pterygium syndromes. **Nat Genet**. 2002; 32:285-289.
162. Ornitz DM, Itoh N. Fibroblast growth factors. **Genome Biol**. 2001; 2:1-12.
163. Riley BM, Schultz RE, Cooper ME, Goldstein-Mchenry T, Daack-Hirsch S, LEE KT, Dragan E, Vieira AR, Lidral AC, Marazita ML, Murray JC. A genome-wide linkage scan for cleft lip and cleft palate identifies a novel locus on 8p11-23. **Am J Med Genet A**. 2007; 143:846-852.
164. Dode C, Levilliers J, Dupont JM, De Paepe A, Le Du N, Soussi- Yanicostas N, Coimbra RS, Delmaghani S, Compain-Nouaille S, Baverel F, Pêcheux C, Le Tessier D, Cruaud C, Delpech M, Speleman F, Vermeulen S, Amalfitano A, Bachelot Y, Bouchard P, Cabrol S, Carel JC, Delemarre-Van de Waal H, Goulet-Salmon B, Kottler ML, Richard O, Sanchez-Franco F, Saura R, Young J, Petit C, Hardelin JP. Loss-of-function mutations in *FGFR1* cause autosomal dominant Kallmann syndrome. **Nat Genet**. 2003; 33:463-465.
165. Kim HG, Herrick SR, Lemyre E, Kishikawa S, Salisz JA, Seminara S, Macdonald ME, Bruns GA, Morton CC, Quade BJ, Gusella JF. Hypogonadotropic hypogonadism and cleft lip and palate caused by a balanced translocation producing haploinsufficiency for FG FR1. **J Med Genet**. 2005; 42:666-672.

166. Rilley BM, Mansilla MAJ, Daack-Hirsch S, Maher BS, Raffensperger LM, Russo ET, Vieira AR, Dode C, Mohammadi M, Marazita ML, Murray JC. Impaired FGF signaling contributes to cleft lip and palate. **Proc Natl Acad Sci USA**. 2007; 104:4512-4517.
167. Zannini M, Avantageggiato V, Biffali E, Arnone MI, Sato K, Pischetola M, TAYLOR BA, Phillips SJ, Simeone A, Di Lauro R. TTF-2, a new forkhead protein, shows a temporal expression in the developing thyroid which is consistent with a role in controlling the onset of differentiation. **EMBO J**. 1997; 20:2108.
168. Clifton-Bligh R, Wentworth J, Heinz P, Crisp M, John R, Lazarus J, Ludgate M, Chatterjee V. Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate, and choanal atresia. **Nat Genet**. 1998; 19:399-440.
169. Castanet M, Park SM, Smith A, Bost M, Leger J, Lyonnet S, Pelet A, Czernichow P, Chatterjee K, Polak M. A novel loss-of-function mutation in TTF-2 is associated with congenital hypothyroidism, thyroid agenesis and cleft palate. **Hum Mol Genet**. 2002; 11:2051-2059.
170. De Felice M, Ovitt C, Biffali E, Rodriguez-Mallon A, Arra C, Anastassiadis K, Macchia PE, Mattei MG, Mariano A, Scholer H, Macchia V, Di Lauro R. A mouse model for hereditary thyroid dysgenesis and cleft palate. **Nat Genet**. 1998; 4:395-398.
171. Kaufman E, Knochel W. Five years on the wings of fork head. **Mech Dev**. 1996; 57:2-20.
172. Carlsson P, Mahlapuu M. Forkhead transcription factors: key players in development and metabolism. **Dev Biol**. 2002; 250:1-23.

173. Dathan N, Parlato R, Rosica A, De Felice M, Di Lauro R. Distribution of the *tcf2/foxe1* gene product is consistent with an important role in the development of foregut endoderm, palate and hair. **Dev Dyn**. 2002; 224:450-456.
174. Perrone L, Pasca di Magliano M, Zannini M and Di Lauro R. The thyroid transcription factor 2 (TTF-2) is a promoter-specific DNA-binding independent transcriptional repressor. **Biochem Biophys Res Commun**. 2000; 275: 203–208.
175. Kaestner KH, Lee, KH, Schlöndorff J, Hiemisch H, Monaghan AP, Schütz G. **Proc Natl Acad Sci**. 1993; 27: 204–208.
176. Jorde LB, Carey JCC, Bamshad MJ, White RL. Herança multifatorial e doenças comuns. In: *Genética Médica*. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004.
177. Penrose LS. The general purpose sibpair linkage test. **Ann Eugen**. 1953; 18:120-124.
178. Mitchel LE, Risch N. Correlates of genetic risk for non-syndromic cleft lip with or without cleft palate. **Clin Genet**. 1993; 43:255-260.
179. Farral M, Holder S. Familial recurrence-pattern analysis of cleft lip with or without cleft palate. **Am J Hum Genet**. 1992; 50:270-277.
180. Jones KL. Cleft lip sequence. In: Jones KL. *Smith's recognizable patterns of human malformations*. 5 Ed. Philadelphia: Saunders; 1997.
181. Nora JJ, Fraser FC. Algumas malformações e doenças determinadas por herança multifatorial. In: *Genética Médica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991.
182. Ribeiro EM, Moreira ASCG. Atualização sobre o tratamento multidisciplinar das fissuras labiais e palatinas. **RBPS** 2005; 18:31-40.
183. Jorgeson RJ, Pashayan HM. Cleft lip. In: Buyse ML. *Birth Defects Encyclopedia*. Dover: Blackwell Scientific Publications; 1990.

184. Troviscal LP. Fenda labial e palatina. In: Leite JCL, Comunella LN, Giugliani R. Tópicos em defeitos congênitos. Porto Alegre: UFRGS; 2002.
185. Silva RSS. Fissuras lábiopalatinas [monografia]. Rio de Janeiro Centro de Especialização em Fonoaudiologia Clínica; 1999. Disponível em: <http://www.cefac.br/library/teses/5140194d8fd62046ca733a98281d160b.pdf>. Acesso em [2009 jan 15].
186. Letra A, Menezes R, Granjeiro JM, Vieira AR. Defining subphenotypes for oral clefts based on dental development. **J Dent Res**. 2007; 86:986-991.
187. Bohn A. Anomalies of the lateral incisor in case of harelipe and cleft palate. **Acta Odont Scand**. 1950; 9:41-50.
188. Olin WH. Dental anomalies in cleft lip and palate patients. **Angle Orthodont**. 1964; 34:119-123.
189. Carvalho LCF, Tavano O. Agenesias dentais em fissurados do Centro Pró-Sorriso – Universidade José do Rosário Vellano. **RGO**. 2008; 56:39-45.
190. Saal HM. Syndromes and malformations associated with cleft lip with or without cleft palate. **Am J Hum Genet**. 1998; 64:A118.
191. Saal HM. A prospective analysis of cleft palate: associated syndromes and malformations. In: David W. Smith Workshop on morphogenesis and malformations. Proceedings. San Diego; 2000.
192. Stool C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Associated malformations in cases with oral clefts. **Cleft Palate Craniofac J**. 2000; 37:41-47.
193. Thompson MW, MC Jones RR, Willard HF. Genética Médica. 5ª Ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991.

194. Ye XQ, Jin HX, Shi LS, Fan MW, Song GT. Identification of novel mutations of IRF6 gene in Chinese families with Van der Woude syndrome. **Int J Mol Medic.** 2005; 16:851-856.
195. Rizos M, Spyropoulos, MN. Van der Woude syndrome: a review. Cardinal signs, epidemiology, associated features, differential diagnosis, expressivity, genetic counselling and treatment. **Eur J Orthod.** 2004; 26:17-24.
196. Wang X, Liu J, Zhang H, Xiao M, Li J, Yang C, Lin X , et al. Novel mutations in the IRF6 gene Van der Woude syndrome. **Hum Genet.** 2003; 113:382-386.
197. Oberoi S, Vargervik K. Hypoplasia and Hypodontia in Van der Woude Syndrome. **Cleft Palate Craniofac J.** 2005; 42:459-466.
198. Item CB, Turhani D, Thurnher D, Yerit K, Sinko K, Wittwer G *et al.* Van der Woude syndrome: Variable penetrance of a novel mutation (p.Arg84Gly) of the IRF6 gene in a Turkish family. **Intern J Mol Med.** 2005; 15:247-251.
199. Onofre MA, Brosco HB, Taga R. Relationship between Lower-Lip Fistulae and Cleft Lip and/or Palate in Van der Woude Syndrome. **Cleft Palate Craniofac J.** 1997; 34: 261-265.
200. Brewer C, Holloway S, Zawalynski P, Schinzel A, Fitz Patrick D. A Chromosomal duplication map of malformation: regions of suspected haplo-and triplolethality – and tolerance of segmental aneuploidy-in humans. **Am J Hum Genet** 1999; 64:1702-1708.
201. Burdick AB, Bixler D, Puckett CL. Genetic analysis in families with Van der Woude Syndrome. **J Craniofac Genet Dev Biol.** 1985; 5:181-208.
202. Celli J, Duijf P, Hamel BC, Bamshad M, Kramer B, Smiths APT, Newbury-Ecob R, Hennekam RC, Van Buggenhout G, Van Haeringen A, Woods CG, Van Essen AJ, De Waal R, Vriend G, Haber DA, Yang A, Mckeen F, Brunner HG, Van Bokhoven H.

Heterozygous germline mutations in the p53 homolog p63 are cause of EEC syndrome. **Cell**. 1999; 99:143-153.

203. Sozen M, Suzuki K, Tolarova M, Bustos T, Iglesias J, Spritz R. A nonsense mutation of PVRL1 (W185X) is associated with non-syndromic cleft lip/palate in northern Venezuela. **Nat Genet**. 2001; 29:141-142.

204. Braybrook C, Doudney K, Marcano AC, Arnason A, Bjornsson A, Patton MA, Goodfellow PJ, Moore GE, Stanier P. The T-box transcription factor gene TBX22 is mutated in X-linked cleft palate and ankyloglossia. **Nat Genet**. 2001; 29:179-183.

205. Vastardis H, Karimbux N, Guthua SW, Seidman JG, Seidman CE. A human *MSX1* homeodomain missense mutation causes selective tooth agenesis. **Nat Genet**. 1996; 13:417-442.

206. Van Den Boogaard MJH, Dorland M, Beemer FA, Van Amstel HKP. *MSX1* mutation is associated with orofacial clefting and tooth agenesis in humans. **Nat Genet**. 2000; 24:342-343.

207. Jumlongras D, Bei M, Stimson JM, Wang WF, Depalma SR, Seidman CE, Felbour U, Massd R, Seidman JG, Olsen BR. A nonsense mutation in *MSX1* causes Witkop syndrome. **Am J Hum Genet**. 2001; 69:67-74.

208. Houdayer C, Bonaiti-Pellie C, Erguy C, Soupre V, Dondon MG, BUurglen L, Cougoureux E, Couderc R, Vazquez MP, Bahuau M. Possible relationship between the van der Woude syndrome (vWS) locus and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate (NSCL/P). **Am J Med Genet**. 2001;104:86-92.

209. Zuccherro TM, Cooper ME, Maher BS, Hirsch SD, Nepomuceno RN, Ribeiro LA, Caprau D, Christensen K, Suzuki Y, Machida J, Natsume N, Yoshiura K, Vieira AR, Oriolo IM, Castilla EE, Moreno L, Arcos-Burgos M, Lidral AC, Field LL, Liu Y, Ray A, Goldstein TH, Schultz RE, Shi M, Kondo S, Schutte BC, Marazita ML, Murray JC.

Interferon regulatory factor 6 (IRF6) gene variants and the risk of isolated cleft lip or palate. **N Engl J Med.** 2004; 351:769-780.

210. Ghassibe M, Bayet B, Revencu N, Desmyter L, Verellen-Dumoulin C, Gillerot Y, Deggouj N, Vanwijck R, Vikkula M. Orofacial clefting: update on the role of genetics. CL/P Study Group. **BENT.** 2006; 2:20-24.

211. Shotelersuk V, Srichomthong C, Yoshiura K, Nikawa N. A novel mutation, 1234 del(C), of the IRF6 in a Thai family with Van der Woude syndrome. **Int J Mol Med.** 2003; 11:505-507.

212. Vieira AR, Modesto A, Meira R, Barbosa ARS, Lidral AC, Murray JC. Interferon Regulatory Factor 6 (IRF6) and Fibroblast Growth Factor Receptor 1 (FGFR1) Contribute to Human Tooth Agenesis. **Am J Med Genet Part A.** 2007; 143:538-545.

213. WHO Human Genetics Programme. Global strategies to reduce the health-care burden of craniofacial anomalies: report of WHO meetings on international collaborative research on craniofacial anomalies, Geneva, Switzerland, 5-8 November 2000; Park City, Utah, U.S.A., 24-26 May 2001; Geneva, World Health Organization; 2002.

214. Bunduki V, Ruano R, Sapienza AD, Hanaoka BY, Zugaib M. Diagnóstico pré-natal de fenda labial e palatina: experiência de 40 casos. **Rev Bras Ginecol Obstetric** 2001; 23: 561-566.

215. Sitzman TJS, Giroto JA, Marcus JF. Current surgical practices in cleft care: unilateral cleft lip repair. **Plast Reconstr Surg.** 2008; 121:261-270.

216. Figueiredo IMB, Bezerra AL, Marques ACL, Rocha IM, Monteiro NR. Tratamento cirúrgico de fissuras palatinas completas. **RBPS.** 2004; 17: 154-160.

217. Franco D, Gonçalves LF, Franco T. Management of cleft lip and palate in Brazil. **Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.** 2003; 37: 272-276.

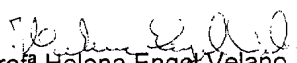
218. Bardach J, Morris HL, Olin WH. Results of multidisciplinary management of bilateral cleft lip and palate at the Iowa Cleft Palate Center. **Plast Reconstr Surg.** 1992; 89: 419-435.
219. Altmann EBC, Vaz ACN, Paula MBSF, Khoury RBF. Tratamento precoce. In: Altmann EBC. Fissuras labiopalatinas. 4ª ed. Carapicuíba: Pró-fono; 1997.
220. Guedes ZCF. Atuação fonoaudiológica com o recém-nascido portador de malformações craniofaciais. In: Bassetto MCA, Brock R, Wajnsztein R. Neonatologia. Um convite à atuação fonoaudiológica. São Paulo: Lovise; 1998.
221. Pini JG, Peres SPBA. Alimentação do lactente portador de lesão lábio-palatal: aleitamento e introdução alimentar. **Rev Nutr** 2001; 14:195-199.
222. Dalben GS, Costa B, Gomide MR, Neves LT. Amamentação em bebês portadores de fissuras lábio-palatais. **J Bras Fonoaudiol** 2002; 3:76-79.
223. Silva HA, Bordon AKCB, Duarte DA. Estudo da fissura labiopalatal. Aspectos clínicos desta malformação e suas repercussões. Considerações relativas à terapêutica. **J Bras Fonoaudiol.** 2003; 4:71-74.
224. Lofiego JL. Problemas psicológicos. In: Lofiego JL. Fissura lábio-palatina. Rio de Janeiro: Revinter; 1992.
225. Andrade D, Angermi ELS. A auto-estima em adolescentes com e sem fissuras de lábio e/ou palato. **Rev Latino Am Enfermagem.** 2001;9:37-41.
226. Ribeiro EM. Aconselhamento genético. **Rev Bras Med.** 2001; 58:490-590.
227. Ribeiro EM. O pediatra e o aconselhamento genético. **Revista de Pediatria do Ceará.** 2002; 3:10-17.
228. Jorgeson RJ, Pashayan HM. Cleft lip. In: Buyse ML. Birth Defects Encyclopedia. Dover: Blackwell Scientific Publications; 1990.

8. Anexo

**PARECER Nº 73/2007**

O COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP, da UNIFENAS, constituído de conformidade com a Portaria nº 32, de 19 de abril de 2001, da Reitoria, e nos termos da Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, tendo analisado, nesta data, o protocolo do projeto de pesquisa intitulado **AVALIAÇÃO DOS FATORES DE RISCO PARA A OCORRÊNCIA DE FISSURAS LÁBIO-PALATAIS, NÃO SINDRÔMICAS. ESTUDO DE CASO-CONTROLE**, de autoria do Prof. Hercílio Martelli Júnior, resolveu enquadrá-lo na categoria de aprovado para efeito de início da pesquisa.

Alfenas, 22 de junho de 2007


Profª Helena Enger Velano
Coordenadora do CEP

O parecer de aprovação final será emitido após conclusão do projeto.

Data para apresentação do relatório final: 01/12/2007 01/06/2008

Modelo do Relatório Final e Parcial: <http://www.unifenas.br/pesquisa/>

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](#)