

## Análise epidemiológica das fissuras labiais e/ou palatinas no município de Feira de Santana: estudo de corte transversal

### Epidemiological analysis of the clefts and/or palatine fissures in the municipality of Feira de Santana: cross-sectional study

Lísia Daltro Borges Alves<sup>1</sup>, Jamille Rios Moura<sup>2</sup>, Valéria Souza Freitas<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, Bahia, Brasil. ORCID: 0000-0001-6779-8692. lisia\_94@hotmail.com

<sup>2</sup>Autora para correspondência. Universidade Estadual de Feira de Santana Feira de Santana, Bahia, Brasil. ORCID: 0000-0003-4007-1762. jamillerios19@yahoo.com.br

<sup>3</sup>Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, Bahia, Brasil. ORCID: 0000-0002-7259-4827. valeria.souza.freitas@gmail.com

**RESUMO | INTRODUÇÃO:** As fissuras labiais e/ou palatinas representam 65% das anomalias craniofaciais e constituem um problema de saúde pública, devido às diversas implicações que geram ao portador. **OBJETIVOS:** Descrever o perfil epidemiológico dos portadores de fissura labial e/ou palatina, naturais de Feira de Santana, atendidos no Centro de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais do Hospital Santo Antônio (Salvador-BA), no período de 2008 a 2013. **MATERIAL E MÉTODO:** Caracteriza-se como estudo epidemiológico observacional, descritivo e retrospectivo, realizado através das informações dos prontuários do referido centro. Dezoito prontuários compuseram a amostra final deste estudo. Os dados foram submetidos à análise descritiva no programa SPSS, versão 17.0. **RESULTADOS:** As fissuras labiais e/ou palatinas foram encontradas, principalmente, em indivíduos do sexo feminino (66.7%); 50% chegou ao centro com menos de 1 ano; 90,3% de procedência urbana e 61,5% possuía renda familiar mensal de 1-3 salários mínimos. Prevaleram as fissuras transforame incisivo unilateral (27,7%). Nenhum dos indivíduos havia sido submetido à cirurgia antes de ingressar ao serviço; 88% realizou tratamento cirúrgico no referido centro, sendo as queiloplastias (40%) e as palatoplastias (36%) as cirurgias mais realizadas. A maioria (71,4%) das mães dos portadores apresentaram idade entre 26-34 anos no momento da concepção; 53,8% possuía nível médio de escolaridade e 44,4% utilizou medicamentos durante a gestação. Um caso de consanguinidade foi relatado. **CONCLUSÃO:** Os resultados encontrados apontam a necessidade de desenvolver programas de prevenção e tratamento multiprofissional direcionado aos indivíduos com fissura labial e/ou palatina, naturais da cidade de Feira de Santana e microrregiões.

**PALAVRAS-CHAVE:** Fenda labial. Fissura palatina. Perfil epidemiológico.

**ABSTRACT | INTRODUCTION:** Cleft lip and/or palate represent 65% of craniofacial anomalies and are a public health problem, due to the diverse implications that they generate to the wearer. **OBJECTIVE:** To describe the epidemiological profile of patients with Cleft lip and/or palate, from Feira de Santana, attended at the Center for the Rehabilitation of Craniofacial Anomalies of the Hospital Santo Antônio (Salvador-BA), from 2008 to 2013. **MATERIAL AND METHOD:** as an observational, descriptive and retrospective epidemiological study, carried out through the information of the records of the referred center. Eighteen charts comprised the final sample of this study. The data were submitted to the descriptive analysis in the SPSS program, version 17.0. **RESULTS:** Cleft lip and/or palate were found mainly in females (66.7%); 50% arrived at the center less than 1 year old; 90.3% of urban origin and 61.5% had monthly family income of 1-3 minimum wages. The unilateral incisor transforamen (27.7%) prevailed. None of the subjects had undergone surgery before entering the service; 88% underwent surgical treatment at the center, and the most commonly performed surgeries were the cheiloplasty (40%) and palatoplasties (36%). The majority (71.4%) of the mothers of the carriers had ages between 26 and 34 years at conception; 53.8% had an average level of education and 44.4% used medication during pregnancy. A case of consanguinity was reported. **CONCLUSION:** The results show the need to develop prevention programs and multiprofessional treatment directed to individuals with cleft lip and / or palate, natural of the city of Feira de Santana and microregions.

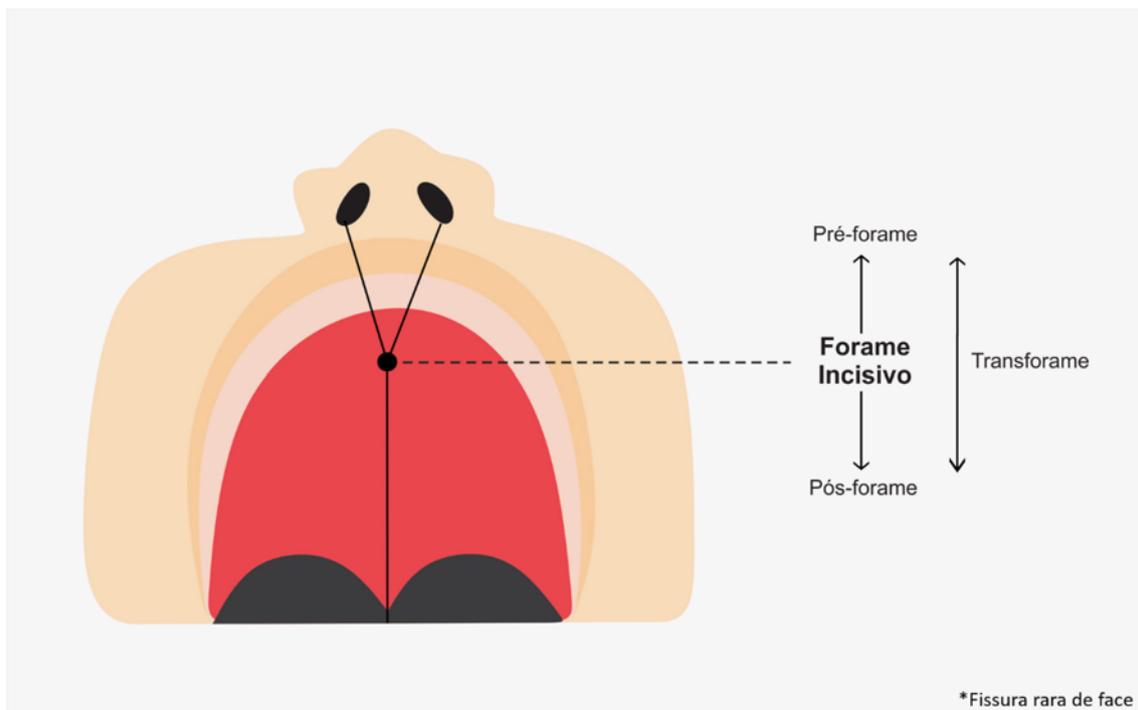
**KEYWORDS:** Cleft lip. Cleft palate. Health profile.

## Introdução

As fissuras labiais e/ou palatinas (FL/P) são más formações congênitas produzidas por defeitos embriológicos na formação da face durante a vida intrauterina<sup>1</sup>. Possuem etiologia complexa e multifatorial, podendo ter origem a partir de fatores ambientais (uso de tabaco, álcool, drogas, pesticidas, medicamentos anticonvulsivantes, deficiência nutricional, idade dos pais e ausência de suplementação de vitaminas, como o ácido fólico, pela mãe durante a gestação) ou genéticos<sup>2</sup>.

Essas más formações podem ser sindrômicas ou não sindrômicas. São denominadas sindrômicas quando ocorrem juntamente com outras anomalias e representam 30% dos casos, enquanto que as não sindrômicas acontecem isoladas e apresentam-se em 70% dos casos<sup>3</sup>. De acordo com o seu tipo e extensão, são classificadas segundo o estudo de Spina, Psillakis, Lapa (1972)<sup>4</sup>, que utilizaram como referencial anatômico o forame incisivo (Figura 1). Desta forma, as FL/P podem ser denominadas pré-forame incisivo ou fissura labial, transforame incisivo ou fissura labiopalatinas, pós-forame incisivo ou fissura palatina e fissuras raras. Quanto à extensão, podem ser completas ou incompletas e unilaterais ou bilaterais<sup>4</sup>.

**Figura 1.** Classificação dos tipos de FL/P segundo Spina, Psillakis, Lapa, 1972



Fonte: Própria.

As FL/P representam 65% das anomalias de cabeça e pescoço e sua prevalência varia de acordo com a região geográfica, etnia e condições socioeconômicas<sup>3,5</sup>. No Brasil, apresentam prevalência estimada de 0,36 casos à cada 1000 nascidos vivos, enquanto que para o nordeste este valor é de 0,39/1000<sup>6</sup>. Constituem um problema de saúde pública de grande importância, uma vez que gera consequências estruturais (crescimento e desenvolvimento da maxila), funcionais (dificuldades na fala, na respiração, na amamentação, na mastigação, na deglutição e na audição), emocionais, sociais e psicológicas ao indivíduo acometido<sup>2,7</sup>.

A assistência a esses indivíduos deve ser iniciada logo após o nascimento e a duração deste acompanhamento varia, podendo perdurar até a vida adulta. O tratamento visa reparar as alterações anatômicas, facilitar a alimentação, sobretudo na fase lactante, recuperar a comunicação, possibilitar o desenvolvimento da audição, da arcada superior e o crescimento maxilofacial. Para isso, é necessária a atuação de equipes multiprofissionais, envolvendo cirurgiões bucomaxilofaciais, otorrinolaringologistas, ortodontistas, psicólogos, dentre outros profissionais<sup>2</sup>.

No Brasil, ainda existem poucas publicações que indiquem a prevalência, fatores de risco e perfil epidemiológico do portador de FL/P da região Nordeste, em especial no Estado da Bahia e na cidade de Feira de Santana. Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi descrever o perfil epidemiológico dos pacientes portadores de fissura labial e/ou palatina, naturais de Feira de Santana, atendidos no Centro de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais do Hospital Santo Antônio (Salvador, BA), no período de 2008 a 2013.

## Material e método

Trata-se de estudo epidemiológico descritivo, retrospectivo, baseado nos registros dos prontuários dos pacientes portadores de fissura labial e/ou palatina não sindrômica (FL/PNS), naturais da cidade de Feira de Santana, atendidos Centro de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais do Hospital Santo Antônio, no período de 2008 a 2013.

O Centro de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais do Hospital Santo Antônio, Salvador, Bahia, também conhecido por Obras Sociais Irmã Dulce, foi fundado no ano de 1998. É reconhecido como a segunda maior unidade de atendimento ao portador de FL/P do Brasil e referência para os estados das regiões Norte e Nordeste do país. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Santo Antônio (CAEE 23276113.9.0000.0047, parecer nº 565.687).

Os prontuários de portadores de fissuras associadas às síndromes genéticas, portadores de fissura adquirida (acidentes perfurantes), pacientes provenientes dos demais estados da Federação ou outros Municípios e por questões éticas, portadores de doença mental e indígenas não foram incluídos neste estudo.

A coleta de dados foi realizada através de formulário específico, validado por meio de um estudo piloto com 5% dos casos. Em relação ao portador, foram observadas as variáveis: sexo, idade no momento do cadastramento no centro, procedência, renda familiar mensal, tipo de fissura e extensão da mesma (segundo a classificação de Spina, Psillakis, Lapa, 1972)<sup>4</sup>, tratamento cirúrgico prévio e tipo de tratamento empregado.

Dentre as informações relacionadas às mães dos portadores, foram incluídas: idade, nível de escolaridade, uso de medicações durante o período gestacional e o tipo de medicamento. Além disso, foram incluídos, também, dados sobre histórico familiar de más formações congênicas e respectivo grau de parentesco com o portador, se havia consanguinidade entre os pais e o grau da consanguinidade.

Inicialmente, foram identificados 816 prontuários no período especificado. Após a aplicação de todos os critérios de inclusão e exclusão, 18 casos compuseram a população final deste estudo. Os dados foram submetidos à análise descritiva utilizando o programa estatístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versão 17.0. Para as variáveis qualitativas foram utilizadas tabelas de frequências, com suas respectivas porcentagens, enquanto que para as variáveis quantitativas foram adotadas medidas descritivas, tais como média e desvio padrão.

## Resultados

Em relação às condições sociodemográficas dos indivíduos, ressalta-se que houve predominância do sexo feminino (66,7%), 50% dos portadores chegaram ao serviço com menos de 1 ano de idade, 90,3% procediam de zona urbana e apresentaram renda familiar mensal de 1 a 3 salários mínimos (Tabela 1).

**Tabela 1.** Condições sociodemográficas dos portadores de FL/PNS, naturais de Feira de Santana, atendidos no Centro de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais do Hospital Santo Antônio, Salvador, Bahia, 2008 - 2013 (n=18)

VARIÁVEIS	Casos	
	n	%
<b>Sexo (n=18)</b>		
Masculino	6	33,3
Feminino	12	66,7
<b>Idade (n=18)</b>		
Menor que um ano	9	50,0
Entre um e cinco anos	5	27,8
Maior que cinco anos	4	22,2
<b>Procedência<sup>a</sup> (n=13)</b>		
Urbana	12	92,3
Rural	1	7,7
<b>Renda familiar mensal<sup>b</sup> (n=13)</b>		
< 1 salário mínimo	2	15,4
1 a 3 salários mínimos	8	61,5
Maior que 3 salários mínimos	3	23,1

a = 5 casos perdidos, b = 5 casos perdidos.

A análise da distribuição dos casos da FL/PNS, segundo o tipo e extensão, por sexo, destacou predominância das fissuras transforame incisivo unilateral e pós-forame incisivo incompleta no sexo feminino, ao passo que, no sexo masculino, as fissuras mais frequentes foram a pré-forame incisivo unilateral completa e a transforame incisivo unilateral (Tabela 2).

**Tabela 2.** Distribuição dos casos de FL/PNS, segundo o tipo e extensão, por sexo, diagnosticadas em indivíduos atendidos no Centro de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais do Hospital Santo Antônio, Salvador, Bahia, 2008 -2013 (n=18)

VARIÁVEIS	Feminino		Masculino	
	n	%	n	%
<b>Tipo de fissura*</b>				
Pré-forame	4	21,0	2	10,6
Transforame	4	21,0	3	15,8
Pós-forame	4	21,0	1	5,3
Fissura rara da face	1	5,3	0	0
<b>Extensão da fissura*</b>				
Pré-forame incisivo unilateral incompleta	2	10,5	0	0
Pré-forame incisivo unilateral completa	2	10,5	2	10,5
Pré-forame incisivo bilateral incompleta	0	0	0	0
Pré-forame incisivo bilateral completa	1	5,2	0	0
Transforame incisivo unilateral	3	15,8	2	10,5
Transforame incisivo bilateral	1	5,3	1	5,3
Pós-forame incisivo incompleta	3	15,8	0	0
Pós-forame incisivo completa	1	5,3	1	5,3

\* Um portador apresentou mais de um tipo e extensão de fissura orofacial.

Em todos os casos estudados os indivíduos não haviam sido submetidos a tratamento cirúrgico prévio. Após o cadastramento no serviço, 88,8% dos portadores foram submetidos à reabilitação cirúrgica. Em 40% dos casos foi realizada queiloplastia, 36% palatoplastia, 20% rinoplastia e 4% correção de fissura palpebral.

A respeito das características maternas dos portadores de FL/PNS, a maioria das mães possuía idade entre 26 e 34 anos no momento da concepção (71,4%) e nível de escolaridade médio (53,8%). O uso de medicamentos durante o período gestacional foi relatado em 44,4% dos casos. As três classes de medicamentos citadas (antibióticos, vitaminas e anticoncepcionais) apresentaram a mesma frequência (33,3%) (Tabela 3). Em 1 caso (9,09%) observou-se a presença de consanguinidade, na qual os pais do portador eram primos.

**Tabela 3.** Características maternas dos portadores de FL/PNS, naturais de Feira de Santana, atendidos no Centro de Referência de Anomalias Craniofaciais do Hospital Santo Antônio, Salvador, Bahia, 2008 - 2013 (n=18)

VARIÁVEIS	Casos	
	n	%
<b>Idade <sup>a</sup></b>		
16 - 25 anos	4	28,6
26 - 34 anos	10	71,4
<b>Nível de escolaridade <sup>b</sup></b>		
Nível superior	2	15,4
Nível médio	7	53,8
Nível fundamental	4	30,8
<b>Uso de medicação <sup>c</sup></b>		
Sim	4	44,4
Não	5	55,6
<b>Medicamentos utilizados <sup>d*</sup></b>		
Vitaminas	2	33,33
Anticoncepcionais	2	33,33
Antibiótico	2	33,34

a = 4 casos perdidos, b = 5 casos perdidos, c = 9 casos perdidos, d = 9 casos perdidos e 5 não utilizaram medicamento / \* Cada mãe poderia utilizar mais de um tipo de medicamento

## Discussão

O presente estudo identificou maior frequência de FL/PNS no sexo feminino, corroborando com os estudos realizados por Andrade Junior et al.<sup>8</sup> e Moura<sup>9</sup> que também encontraram uma leve predominância deste sexo. Tais achados podem ser influenciados pela localização geográfica, visto que os dois grupos estudados eram provenientes do Nordeste brasileiro ou, também, estar relacionado com o tamanho da amostra analisada neste estudo. Entretanto, diverge da maioria da literatura consultada, a exemplo dos estudos realizados por Xu et al.<sup>10</sup> na China, Kianifar et al.<sup>11</sup> no Iran, Bell et al.<sup>12</sup> na Austrália e Alarcón et al.<sup>13</sup>, Vendramin et al.<sup>14</sup> e Freitas et al.<sup>15</sup> no Brasil que constataram maior predomínio desta malformação no sexo masculino.

A respeito da idade do portador no momento da sua admissão no centro, constatou-se que a faixa etária menor de um ano foi predominante, corroborando com a literatura consultada<sup>12,13</sup>. A inserção do indivíduo portador de FL/P ao centro de reabilitação facial antes de complementar um ano é imprescindível para a determinação do tipo de cirurgia a ser realizada.

Nenhum dos indivíduos relatados neste estudo havia realizado tratamentos para correção das FL/PNS antes do ingresso ao serviço, e após esse momento, as principais cirurgias corretivas realizadas foram a queiloplastia e a palatoplastia. Provavelmente, a maior frequência destas cirurgias ocorreu devido à idade em que chegaram ao serviço, uma vez que as idades ideais para a realização da queiloplastia é até 6 meses e a palatoplastia de 12 a 18 meses de vida<sup>13</sup>.

Os indivíduos deste estudo eram predominantemente da zona urbana, o que pode estar relacionado com o fato do centro de referência estar localizado na capital do estado da Bahia. Segundo Vendramim et al.<sup>14</sup>, a distância entre as zonas urbanas e os centros de referência, comumente localizados nas grandes cidades, caracteriza-se como um fator agravante para o acesso destes indivíduos aos serviços<sup>14</sup>. Acuña-González et al.<sup>16</sup>, ao analisar 208 casos de FL/PNS em Campeche, no México, constatou que indivíduos provenientes de zona urbana possuíam 2,91 vezes mais chances de desenvolver esta malformação em comparação aos de zona rural e sugeriu haver correlação com uma maior exposição destes indivíduos a agentes nocivos, a exemplo dos poluentes.

Conforme os resultados encontrados, o tipo de FL/PNS que prevaleceu foi a fissura transforame incisivo, seguido da pré-forame incisivo e pós-forame incisivo, corroborando outros estudos<sup>11,13,17,18</sup>. Entretanto, há autores que defendem uma maior frequência das fissuras pós-forame em relação à fissura pré-forame<sup>5,15</sup>. Quanto a extensão da fissura, os portadores estudados apresentaram em sua maioria fissuras transforame incisivo unilateral, estando de acordo com o descrito por outros autores<sup>5,15</sup>.

As fissuras pré-forame e transforame incisivo apresentaram maior frequência no sexo feminino quando comparadas ao sexo masculino. Este achado difere do encontrado na literatura, uma vez que estas costumam ser mais prevalentes no sexo masculino<sup>24,26</sup>. Kumari et al.<sup>19</sup> sugere que a homocisteína, presente no sangue, pode produzir um mecanismo capaz de favorecer o desenvolvimento dessas malformações no sexo masculino. Por outro lado, a maior frequência das fissuras pós-forame incisivo no sexo feminino, corrobora com o encontrado por Bell et al.<sup>12</sup>, onde este tipo de fissura apresentou prevalência 1,31 vezes maior neste sexo. Para Souza, Raskin<sup>17</sup>, essa maior prevalência ocorre porque o fechamento embriológico do palato secundário acontece posteriormente no sexo feminino.

No que se refere à idade materna, a amostra estudada apresentou predomínio na faixa etária de 26 a 34 anos. Observa-se que, na literatura consultada, ainda não existe consenso no que diz respeito à idade materna como fator de risco para as FL/PNS. Lin, Suh e Tang<sup>18</sup> analisaram 479 indivíduos, por meio de um estudo de caso-controle, realizado em Hong Kong, na China, e concluíram que mães com idades inferiores a 19 anos e pais maiores de 35 anos possuíam maiores chances de conceberem filhos portadores de FL/PNS. Por outro lado, outros autores não observaram correlação entre a prevalência desta malformação e a idade materna<sup>11,12</sup>.

A respeito das condições socioeconômicas analisadas, foi encontrado predomínio de portadores de FL/PNS em relação à classe socioeconômica correspondente de 1 a 3 salários mínimos. Outros autores observaram associação entre as FL/PNS e as classes socioeconômicas mais desfavoráveis, enquanto que outros não encontraram relação estatisticamente significativa<sup>2,12</sup>.

As mães deste estudo apresentaram, em sua maioria, nível médio de escolaridade. O estudo de caso-controle realizado por Dien et al.<sup>20</sup>, com 170 portadores de FL/PNS no Vietnã, bem como o de Figueiredo et al.<sup>21</sup> realizado com 40 casos no Brasil, concluíram que mães com níveis de escolaridade baixos apresentam maiores riscos de conceberem filhos com FL/PNS, corroborando com o resultado encontrado por este trabalho.

Neste estudo foi constatado um caso de consanguinidade, no qual os pais do portador eram primos. Segundo Sabbagh et al.<sup>22</sup>, as evidências são consistentes ao sugerir que a consanguinidade é um fator de risco para FL/PNS e, em seu estudo, constatou que havia quase o dobro do risco (OR 1,83) de uma criança nascer com esta malformação, caso houvesse consanguinidade entre os pais. Neste contexto, Neogi et al.<sup>23</sup> ao analisar 157 casos de FL/PNS e 4 controles para cada caso na Índia, observou que 16,4% da população estudada apresentava consanguinidade, entretanto, não houve associação estatisticamente significativa.

A utilização de medicamentos durante o período gestacional é um fator a ser considerado no desenvolvimento das FL/PNS. Neste estudo, foram relatados o uso de antibióticos, anticoncepcionais e vitaminas. Ao realizar um estudo do tipo caso-controle, com 236 casos e 209 controles, Xu et al.<sup>10</sup> observou que a utilização de medicamentos pela mãe durante o primeiro trimestre de gestação, aumentou em 1,7 vezes as chances de conceber filhos com FL/PNS. Ademais, no estudo de Puhó et al.<sup>24</sup> foi observado um risco aumentado para esta malformação entre os casos de recém-nascidos de mães tratadas com amoxicilina, fenitoína, oxprenolol e tietilperazina durante o segundo e terceiro mês de gestação, período crítico para o desenvolvimento das malformações faciais.

Atualmente existem fortes evidências de que a suplementação com ácido fólico é um fator significativo de proteção contra malformações do tubo neural<sup>25</sup>. Entretanto, sua associação na prevenção das FL/PNS ainda é controversa. Segundo Acuña-González et al.<sup>16</sup> e Xu et al.<sup>10</sup> o uso do ácido fólico durante o período pré-natal é considerado um fator de proteção contra esta malformação. Por outro lado, Neogi et al.<sup>23</sup> não observou associação estatisticamente significativa entre o uso do ácido fólico e as FL/PNS.

Devido às limitações próprias deste modelo de estudo, não se permite fazer associações de causalidade entre as variáveis estudadas e as FL/PNS, uma vez que o estudo transversal é apenas um exame pontual da relação exposição-doença. Complementarmente, o tamanho da amostra deve ser considerado como outra limitação do estudo, o que provavelmente está relacionado com o fato da maioria dos indivíduos serem provenientes da zona urbana, área na qual encontra-se os grandes centros de referência para o atendimento dessa malformação.

Adicionalmente, ressalta-se a necessidade da criação de uma Política Nacional de Atenção a Portadores de FL/P, com a concomitante implantação de uma Base Nacional de Dados para evitar a subnotificação de casos. Desta forma, a importância do presente estudo torna-se ainda maior, a fim de colaborar com o desenvolvimento de políticas de prevenção, controle, tratamento e acompanhamento dos portadores de fissura labial e/ou palatina, além de ressaltar a necessidade da realização de novos estudos em outras localidades para melhor esclarecimento destas variáveis.

## Conclusão

Os resultados encontrados apontam a necessidade do desenvolvimento de políticas públicas, com foco preventivo, e de um centro de referência para tratamento multiprofissional, voltados aos indivíduos portadores de fissura labial e/ou palatina, naturais da cidade de Feira de Santana e microrregiões.

## Conflitos de interesses

Nenhum conflito financeiro, legal ou político envolvendo terceiros (governo, empresas e fundações privadas, etc.) foi declarado para nenhum aspecto do trabalho submetido (incluindo mas não limitando-se a subvenções e financiamentos, conselho consultivo, desenho de estudo, preparação de manuscrito, análise estatística, etc.).

## Referências

1. Borges AR, Mariano L, Sá J, Medrado AP, Veiga PC, Reis SRA. Fissuras Labiais E / Ou Palatinas Não Sindrômicas. *Rev Bahiana Odontol.* 2014;5(1):48-58.
2. Escoffié-Ramírez M, Medina-Solís CE, Pontigo-Loyola AP, Acuña-González G, Casanova-Rosado JF, Colome-Ruiz GE. Asociación de labio y/o paladar hendido con variables de posición socioeconómica: un estudio de casos y controles. *Rev Bras Saúde Matern Infant.* 2010;10(3):323-9. doi: [10.1590/S1519-38292010000300005](https://doi.org/10.1590/S1519-38292010000300005)
3. Manyama M, Rolian C, Gilyoma J, Magori CC, Mjema K, Mazyala E et al. An assessment of orofacial clefts in Tanzania. *BMC Oral Health.* 2011;11(5):1-6.
4. Spina V, Psillakis JM, Lapa FS. Classificação das fissuras lábio-palatinas. *Rev Hosp Clin Fac Med.* 1972;27(2):5-6.
5. Freitas MCA, Batista TS, Pereira MCG, Brandão MM, Marianetti LS, Almeida PP. Estudo epidemiológico das fissuras labiopalatinas na Bahia. *Rev Uningá.* 2013;37:13-22.
6. Rodrigues K, Sena MF, Roncalli AG, Ferreira MAF. Prevalence of orofacial clefts and social factors in Brazil. *Braz Oral Res.* 2009;23(1):38-42. doi: [10.1590/S1806-83242009000100007](https://doi.org/10.1590/S1806-83242009000100007)
7. Sá JO, Maranhão SC, Canguçu DL, Coutinho TSL, Medrado AP, Reis SRA. Anomalias dentárias nas Fissuras Labiais e/ou Palatinas Não-Sindrômicas. *Rev Bahiana Odontol.* 2014;5(3):153-9.
8. Andrade Junior CV, Oliveira LEG, Bandeira AP, Silva BC, Jesus LD, Viana MFS et al. Estudo do índice de malformações oro-faciais em neonatos no hospital geral Prado Valadares no município de Jequié - Bahia. *Rev Saúde Com.* 2009;5(2):108-15.
9. Moura JR. Perfil Clínico-Epidemiológico dos portadores de Fissuras Orofaciais em residentes do estado da Bahia: um estudo descritivo [dissertação]. Feira de Santana: Universidade Estadual de Feira de Santana; 2014.
10. Xu DP, Qu WD, Sun C, Cao RY, Liu DW, Du PG. A Study on Environmental Factors for Nonsyndromic Cleft Lip and / or Palate. *J Craniofac Surg.* 2018;29(2):364-367. doi: [10.1097/SCS.0000000000004214](https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000004214)
11. Kianifar H, Hasanzadeh N, Jahanbin A, Ezzati A, Kianifar H. Cleft lip and palate: A 30-year epidemiologic study in North-East of Iran. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2015;27(78):35-41.
12. Bell JC, Raynes-Greenow C, Bower C, Turner RM, Roberts CL, Nassar N. Descriptive epidemiology of cleft lip and cleft palate in Western Australia. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol.* 2013;97(2):101-8. doi: [10.1002/bdra.23110](https://doi.org/10.1002/bdra.23110)
13. Alarcón KMG, Sá AJA. Epidemiological profile of patients with orofacial cleft treated by a reference surgical team in the State of Amazonas, Brazil. *Rev Bras Cir Plástica.* 2017;32(4):486-90.

14. Vendramin AV, Von Steinkirch CL, Czarnobay GT, Rebello MGRM, Ton WS, Gamborgi MA et al. Epidemiological profile of children and adolescents with oral cleft treated at a referral center in Curitiba, PR, Brasil. *Rev Bras Cir Plást.* 2017;32(3):321-7. doi: [10.5935/2177-1235.2017RBCP0054](https://doi.org/10.5935/2177-1235.2017RBCP0054)
15. Freitas MCA, Santos LPS, Azevedo TA, Dantas LL, Freitas LMA, Garib DG. Das flores aos espinhos: ocorrência das fissuras orofaciais no serviço público da bahia, 2000-2010. *Rev Baiana Saúde Pública.* 2015;39(2):225-33. doi: [10.5327/Z0100-0233-2015390200004](https://doi.org/10.5327/Z0100-0233-2015390200004)
16. Acuña-González G, Medina-Solís CE, Maupomé G, Escoffie-Ramírez M, Hernández-Romano J, Márquez-Corona ML et al. Family history and socioeconomic risk factors for non-syndromic cleft lip and palate: a matched case-control study in a less developed country. *Biomédica.* 2011;31(3):381-91. doi: [10.1590/S0120-41572011000300010](https://doi.org/10.1590/S0120-41572011000300010)
17. Souza J, Raskin S. Clinical and epidemiological study of orofacial clefts. *J Pediatr.* 2013;89(2):137-44. doi: [10.1016/j.jpeds.2013.03.010](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.03.010)
18. Lin Y, Shu S, Tang S. A case-control study of environmental exposures for nonsyndromic cleft of the lip and/or palate in eastern Guangdong, China. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78(3):544-50. doi: [10.1016/j.ijporl.2014.01.002](https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.01.002)
19. Kumari P, Ali A, Sukla KK, Singh SK, Raman R. Lower incidence of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in females : Is homocysteine a factor ? *J Biosci.* 2013;38(1):21-6.
20. Dien VHA, McKinney CM, Pisek A, Pitiphat W. Maternal exposures and risk of oral clefts in South Vietnam. *Birth Defects Res.* 2018;110(6):527-37. doi: [10.1002/bdr2.1192](https://doi.org/10.1002/bdr2.1192)
21. Figueiredo RF, Figueiredo N, Feguri A, Bieski I, Mello R, Espinosa M et al. The role of the folic acid to the prevention of orofacial cleft: An epidemiological study. *Oral Dis.* 2015;21(2):240-7. doi: [10.1111/odi.12256](https://doi.org/10.1111/odi.12256)
22. Sabbagh HJ, Hassan MHA, Innes NPT, Al Baik A, Mossey PA. Parental consanguinity and nonsyndromic orofacial clefts in children: A systematic review and meta-analyses. *Cleft Palate Craniofacial J.* 2014;51(5):501-13. doi: [10.1597/12-209](https://doi.org/10.1597/12-209)
23. Neogi SB, Singh S, Pallepogula DR, Pant H, Kolli SR, Bharti P et al. Risk factors for orofacial clefts in India: A case-control study. *Birth Defects Res.* 2017;109(16):1284-91. doi: [10.1002/bdr2.1073](https://doi.org/10.1002/bdr2.1073)
24. Puhó EH, Szunyogh M, Métneki J, Czetzel AE. Drug treatment during pregnancy and isolated orofacial clefts in hungary. *Cleft Palate Craniofac J.* 2007;44(2):194-202. doi: [10.1597/05-208.1](https://doi.org/10.1597/05-208.1)
25. De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(12): CD007950. doi: [10.1002/14651858.CD007950.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007950.pub3)