

Aspectos etiológicos e clínicos das fissuras labiopalatinas

Etiological aspects and clinical trials of Labiopalatine

Verônica Cristine Rodrigues Costa¹, Rayanne Costa da Silva¹, Isabella Frota de Oliveira¹, Lucas Benfica Paz¹, Robert Pogue², Luciano Gazzoni³

Resumo

A fissura labiopalatina é a anomalia congênita craniofacial que mais acomete os seres humanos e tem como consequências algumas perturbações à qualidade de vida. O objetivo deste estudo é demonstrar os principais genes, mecanismos, síndromes e a clínica que podem estar relacionados. A etiopatogenia envolve diversos mecanismos moleculares e genéticos, assim como fatores externos como tabagismo, alcoolismo e outros. Essa é uma condição recorrente e ocorre principalmente em crianças do sexo masculino com início da patogênese, em geral, na sexta semana do desenvolvimento embrionário e o período crítico se estende até a nona semana. A partir das estruturas alteradas, a classificação de Spina permite separá-las, em quatro categorias, fissuras: pré-forame incisivo, pós-forame incisivo, transforame incisivo e raras de face. Quanto às consequências, podem ser destacadas alterações significativas de fala, comprometimento de estruturas orofaciais e funções da mastigação, sucção e deglutição, além do prejuízo estético; sendo assim, é necessária, uma equipe multiprofissional para tratamento e reabilitação da pessoa acometida. Por meio de busca em artigos sem limites temporais nas bases de dados virtuais PubMed, Scielo e Portal Capes, tem-se como considerações finais que é imprescindível a continuidades dos estudos sobre as fissuras labiopalatinas e, reafirmar a importância do acolhimento cuidadoso aos portadores em relação ao seu bem-estar.

Palavras-chave: fissura palatina, fenda labial, anormalidades congênitas

Abstract

The cleft lip and palate is the congenital craniofacial anomaly that most affects humans and can result in disturbances to the quality of life of the wearer. The objective of this study is to demonstrate the main genes, mechanisms, syndromes and clinical aspects that may be related. Its etiopathogeny involves several molecular and genetic mechanisms, as well as external factors such as smoking, alcoholism and others. This is a recurrent condition and occurs mainly in male children with onset of

1. Acadêmicos do curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

2. Programa de Pós-Graduação em Ciências Genômicas, Universidade Católica de Brasília

3. Cirurgião plástico, Hospital Regional da Asa Norte – DF

E-mail do primeiro autor: veronica.cristine@hotmail.com

pathogenesis, usually in the sixth week of embryonic development and their critical period extends to the ninth week. According to the altered structures, Spina's classification allows them to be clinically separated into four categories of fissures, such as: incisive pre-foramen, incisor post-foramen, incisor transforaments and rare face. As for the consequences of the pathology, significant speech changes, impairment of both orofacial structures and functions of chewing, sucking and swallowing, and aesthetic impairment can be highlighted. Therefore, it is necessary a multiprofessional team for treatment and rehabilitation of the individual. It is concluded that it is imperative that studies on the cleft lip and palate continue to evolve, reaffirming the need for a more careful look at the patients in relation to the to their social well-being.

Keywords: cleft palate, cleft lip, congenital abnormalities

Introdução

A fissura labiopalatina é a anomalia congênita craniofacial que é muito comum nos seres humanos e tem como consequências algumas perturbações a sua qualidade de vida. A incidência varia em torno de 1(um) em 700 recém-nascidos vivos em todo o mundo. Sabe-se que a proporção da doença no sexo masculino em relação ao sexo feminino é de 2:1. Ressalta-se que no sexo masculino ocorrem deformidades de maior gravidade.¹⁻³

As malformações são estabelecidas no período embrionário, entre a quarta e a oitava semana de vida intrauterina. O desenvolvimento incompleto nessa fase pode acarretar em alterações anatômicas que impedem a junção dos segmentos faciais. Assim surge a fissura. A falta dessa junção leva a diferentes tipos de fissuras, entre elas: labiais, faciais e palatinas.⁴

A influência de fatores genéticos para a ocorrência de diversas doenças é comprovada

e, para a fenda labiopalatina não é diferente. A relação de vários genes atuando em conjunto com fatores ambientais seria a explicação da maioria dos casos relatados. A partir do reconhecimento da importância dessa anomalia, este os autores deste artigo de revisão têm o intuito de destacar os principais genes e mecanismos conhecidos, relatar as principais síndromes associadas, assim como a clínica resultante dessa alteração.¹

Os indivíduos com fissuras labiopalatinas podem apresentar dificuldades na realização de funções básicas como a alimentação, fonação, respiração, audição e ainda podem desenvolver sérios transtornos psicológicos. O tratamento inicia-se logo ao nascimento, e prolonga-se até a vida adulta. Sabe-se hoje que os melhores resultados do tratamento são atingidos quando conduzido por uma equipe interdisciplinar, composta por cirurgiões plásticos, cirurgião dentista, geneticistas, fonoaudiólogos,

otorrinolaringologistas, psicólogos, nutricionistas, entre outros.⁵⁻⁷

Etiologia

Esta malformação congênita possui etiologia complexa. Pode ocorrer de forma isolada que é a mais comum, ou de forma sindrômica. Apesar da difícil caracterização, muitos fatores genéticos e ambientais são estudados, mediante a combinação entre epidemiologia, estudos de genoma e análise de modelos animais.⁸

Ao se dividir as fissuras labiais com ou sem fendas palatinas e fendas palatinas isoladas, há evidências que ocorrem alterações embriológicas e genéticas distintas. A etiopatogenia permanece indefinida, visto que os mecanismos moleculares na embriogênese envolvem múltiplos genes, bem como fatores externos.^{9,10}

Em relação aos aspectos genéticos, as fissuras palatinas isoladas (OMIM 119540) possuem diferentes loci gênicos em que há hipóteses de heranças familiares autossômicas dominantes e casos não familiares que estão associados aos efeitos do tempo à idade materna. Alguns autores relacionam o gene UBB, localizado no braço curto do cromossomo 17, à forma não sindrômica, visto que efeitos da deleção suprimem a proteína ubiquitina, o que prejudica a degradação de proteínas anormais em arcos branquiais embrionários. Além disso, genes, como

UFD1L, MID1 e SUMO1, relacionados à via da ubiquitina, podem implicar na malformação.^{11,12}

As fissuras labiais com ou sem fendas palatinas não sindrômicas também e possuem padrão heterogêneo. Por meio de modelos animais e técnicas genéticas, tais como hibridização, são reveladas possíveis relações entre diversos genes e regiões cromossômicas. No entanto existe dificuldade em conhecer quais mecanismos estão alterados como, por exemplo, mutações em loci próximos aos genes HGP22 e AP2, no braço curto do cromossomo 06 (OMIM 119530), expressos durante a formação da face do embrião.¹³

Ademais, observa-se ambiguidade em estudos epidemiológicos, quanto ao gene TGFA, localizado no braço curto do cromossomo 02 (OMIM 602966), em diferentes famílias. Entretanto, observa-se que mutações nesse gene podem associar-se a apoptose de células epiteliais ou na transformação destas em células mesenquimais, o que favorece uma relação positiva.^{14,15}

Em ambos tipos de fissuras, quanto ao gene BMP4, expresso no braço curto do cromossomo 14 (OMIM 600625), que codifica a proteína morfogenética óssea 4, sugere-se que tenha importante função no fechamento dos lábios e do palato. Dessa forma, devido papel na regulação do desenvolvimento esquelético e cartilaginoso, o polimorfismo desse gene indica associação às formas não

Fissuras Labiopalatinas

sindrômicas. Além disso, a disfunção da proteína pode resultar em malformações do músculo orbicular superior da boca.^{16,17}

Há evidências da relação do gene MSX1, localizado no braço curto do cromossomo 04 (OMIM 608874), aos dois tipos de fendas. É um elemento que promove o crescimento das células, e essencial para o desenvolvimento dos dentes e de outras estruturas na boca. Dessa forma, mutações no gene podem implicar em falhas na clivagem labial e/ou palatina.¹⁸

Presente no braço longo do cromossomo 1, o gene IRF6 (OMIM 608864) foi expresso na fusão ectodérmica que forma o lábio superior e palato primário em modelos animais e, de forma semelhante, na região craniofacial em humanos. Assim, a mutação desse fator de transição envolve a desregulação de zonas específicas do DNA, o que afeta a atividade de outros genes, bem como altera a diferenciação do epitélio oral e adesão epitelial para formação do palato.^{1,19}

De forma similar, o gene Tp63, localizado no braço longo do cromossomo 03 (OMIM 129400), expressa a proteína tumoral p63 que atua como fator de transição no controle da ação de outros genes. Desse modo, age em muitas atividades celulares, tais como proliferação, manutenção, diferenciação, adesão celular, apoptose, desempenhando papel crítico no desenvolvimento, em especial, de estruturas ectodérmicas.²⁰

As mutações no gene PVRL1, localizado no braço longo do cromossomo 11 (OMIM 225060), também aparenta relação com as fendas. Por meio desse gene, é codificada uma proteína de adesão, independente de cálcio, da família das imunoglobulinas que desempenha função na organização de junções aderentes e junções oclusivas em células epiteliais. Durante o crescimento embrionário, o par de palatos deve ser elevado junto com o desenvolvimento da língua, o que na fusão do epitélio palatal requer essa proteína de adesão.²¹

Além de fatores genéticos, as formas não sindrômicas estão associadas a fatores de risco ambientais, tais como dieta e suplementação vitamínica materna, tabagismo, alcoolismo, uso de anticonvulsivantes no primeiro trimestre de gestação e idade materna. Destaca-se a possível ação do ácido fólico, visto que desempenha papel na síntese de nucleotídeos e aminoácido, assim como na metilação do DNA, e na expressão gênica. Ademais, o consumo de álcool afeta a homeostase do folato e inibe a produção de ácido retinóico, o que prejudica o desenvolvimento do lábio e do palato partir das células da crista neural.^{10,22}

Cerca de 70% das fissuras labiais e/ou palatinas são casos isolados, e os demais são sindrômicos.¹⁴ Entre estes, a Síndrome de Van der Woude (OMIM 119300 – Figura 1) apresenta-se como malformações no lábio inferior e a presença de fendas labiais e/ou

Fissuras Labiopalatinas

palatinas. Atribui-se a etiologia a mutações no gene IRF 06 e a herança autossômica dominante. As fissuras palatais são geralmente, associadas com outras anomalias, entre elas a Síndrome de Stickler (OMIM 108300 – Figura 2), a qual possui relação com genes do colágeno, tais como COL2A1, COL11A1 e COL11A2. É heterogênea quanto ao aspecto genético, e a manifesta-se, por exemplo, por micrognatia, miopia, perda auditiva neurossensorial e osteoartrite.



Figura 1: Síndrome de Van der Woude ²³



Figura 2: Síndrome de Stickler ²⁴

Os fatores ambientais também se relacionam a síndromes, como a Síndrome Alcoólica Fetal com possíveis deficiências no

desenvolvimento, retardo no crescimento, defeitos cardíacos, bem como as fendas labiopalatinas devido a causas teratogênicas. Outro caso é a embriopatia diabética que pode manifestar-se como anomalias vertebrais, cerebrais, cardíacas e as fissuras labiais e/ou palatinas em fetos de mães diabéticas. ²⁵

Verifica-se, portanto, a complexidade etiológica da malformação em questão. Foram apresentados genes com associações de maior evidência selecionados por meio do Online Mendelian Inheritance in Man (<http://omim.org/>). No entanto, existem mais de 3700 genes que podem estar relacionados a diferentes formas de fissuras labiopalatinas de acordo com Genetics Home Reference (<https://ghr.nlm.nih.gov/>).

Embriologia e anatomia

O início da palatogênese (Figura 3) ocorre na sexta semana do desenvolvimento embrionário, e o período crítico se estende até a nona semana. O palato se desenvolve em duas etapas que começam na sexta semana: o palato primário e o palato secundário. O palato primário é formado pela fusão das proeminências nasais medianas, ou seja, o tecido mesenquimal da superfície interna da maxila em desenvolvimento. Esse palato forma a linha média da maxila e corresponde a uma pequena parte do palato mole no adulto. O palato secundário corresponde aos processos palatinos laterais, que se projetam inferomedial de cada lado da língua e, entre a

Fissuras Labiopalatinas

sétima e a oitava semana, localizam-se na porção horizontal superior da língua. Este é o palato definitivo, o primórdio dos palatos duro e mole. Um pequeno canal nasopalatino persiste no plano mediano do palato e encontra-se entre a parte anterior na maxila e os processos palatinos. Esse canal na fase adulta é a fossa incisiva do palato duro.²⁶

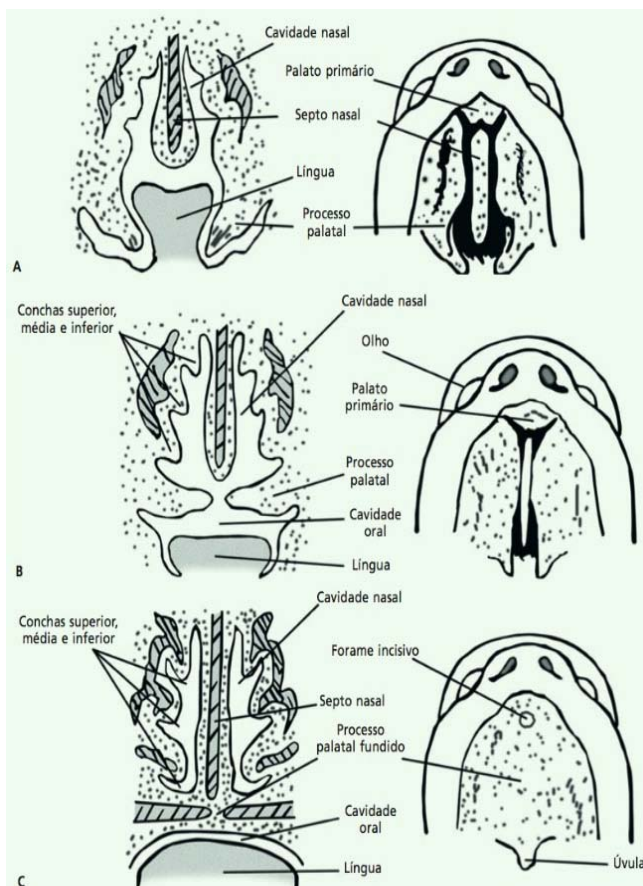


Figura 3: Origem das estruturas nasais e palatais.
27

As fissuras labiopalatinas são anomalias craniofaciais recorrentes, principalmente nas crianças do sexo masculino. Os defeitos associados ao seu desenvolvimento são referentes à fossa

incisiva. Existem dois grupos principais dessas fissuras, são elas: anomalias na fenda anterior, que incluem as fendas labiais, com ou sem fendas na porção alveolar maxilar e que podem se estender do lábio até a fossa incisiva; e as anomalias na fenda posterior, que abrangem as fendas do palato secundário desde as regiões moles e duras do palato até a fossa incisiva.²⁶

As fendas labiais podem ser de três tipos: unilateral (Figura 4), quando resulta da falha local da união da proeminência maxilar com as proeminências nasais fundidas; bilateral (Figura 5), quando a falha ocorre na união das duas proeminências maxilares com as proeminências nasais mediais; mediana (Figura 6), raro defeito de deficiência mesenquimal, decorrente de falha parcial ou completa na fusão das proeminências nasais mediais e na formação do processo palatino mediano. Essa fenda é um sinal da síndrome de Mohr, com traço autossômico recessivo.²⁶



Figura 4: Fissura unilateral²⁸



Figura 5: Fissura bilateral²⁸

Fissuras Labiopalatinas



Figura 6: Fissura mediana²⁸

As fendas palatinas podem vir acompanhadas ou não de uma fenda labial. Os casos de fendas palatinas completas (Figura 7) indicam o grau máximo da fenda, e também são classificados em referência à fossa incisiva. Assim, as fendas uni e bilaterais do palato são agrupadas da seguinte forma:

- Fendas do palato primário ou anterior, por ser anterior à fossa incisiva, decorrente da falha nas massas mesenquimais nos processos palatinos laterais e se fundirem no palato primário;
- Fendas do palato secundário ou posterior, por ser posterior à fossa incisiva, decorrente do encontro das massas mesenquimais nos processos palatinos, além da fusão delas com o septo nasal.
- Fendas das partes primárias e secundárias do palato, quando os dois processos anteriores ocorrem simultaneamente.²⁶

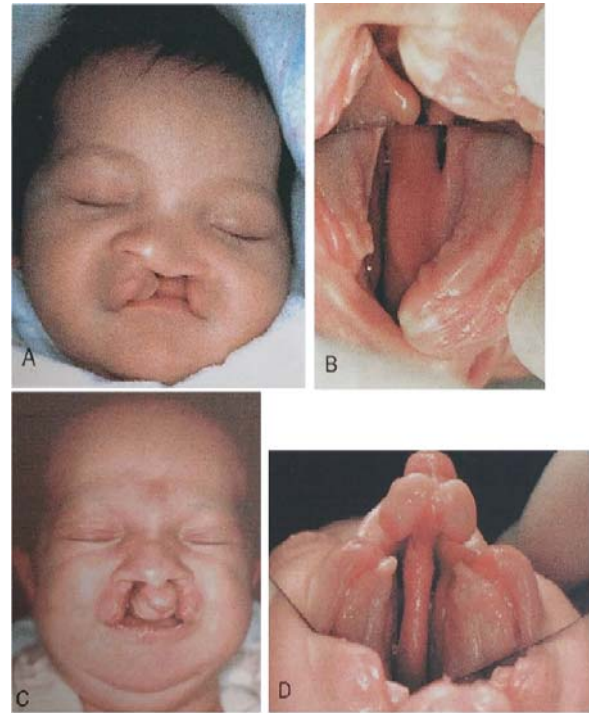


Figura 7: Anomalias congênicas labiopalatinas. **A**, RN do sexo masculino com fenda labial e palatina unilateral completa. **B**, Fenda unilateral completa do lado esquerdo das partes primária e secundária do palato. **C**, RN do sexo feminino com fenda labial e fenda palatina bilateral completa. **D**, Região intraoral de uma fenda palatina bilateral completa.²⁶

Clínica

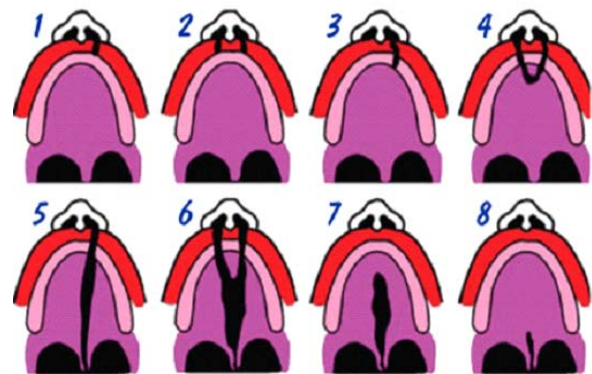
Além do diagnóstico após o nascimento, algumas fissuras labiopalatinas podem ser diagnosticadas por meio da ultrassonografia ainda no pré-natal. Esse exame permite a visualização dos lábios e do nariz por volta da 15ª semana de gestação. No entanto, a fenda é melhor observada entre a 28ª e 33ª semana. Também depende de fatores, como a topografia da face em múltiplos planos e a experiência do operador.²⁹

Fissuras Labiopalatinas

Podem ser classificadas clinicamente a partir das estruturas alteradas. No Brasil, a classificação de escolha é a de Spina (1972) que divide as fissuras labiopalatinas em quatro categorias de acordo com o forame incisivo (Figura 8):

- Fissura pré-forame incisivo: é exclusivamente labial, resultante da falta de fusão dos processos maxilares com os processos nasais medianos. Pode ser unilateral, bilateral ou mediana e completa ou incompleta. Classifica-se como quando há rompimento total do lábio e rebordo alveolar, passando pelo assoalho do nariz e acabando no forame incisivo. Não ocorrem anomalias dentárias quando não há envolvimento do rebordo alveolar. A ponta nasal é desviada para o lado não fissurado.
- Fissura pós-forame incisivo: são as fendas palatinas, consequência da não fusão dos processos palatinos entre si e com o septo nasal. São medianas. Podem afetar apenas úvula, palato mole (incompleta) ou chegar a envolver o palato duro (completa). Esse tipo de fissura não envolve problema estético como geralmente ocorre em outros tipos de fissuras, porém há a ocorrência de ressonância nasal da fala devido à função inadequada do mecanismo velofaríngeo.

- Fissura transforame incisivo: resultado da não fusão do mesênquima dos processos palatinos laterais do palato e do septo nasal. Atinge lábio, arcada alveolar e todo o palato. Pode ser unilateral ou bilateral e completa ou incompleta.
- Fissuras raras da face: envolvem lábios, nariz, olhos e mandíbula.^{2,30}



1. Fissura pré-forame unilateral incompleta
2. Fissura pré-forame bilateral incompleta
3. Fissura pré-forame unilateral completa
4. Fissura pré-forame bilateral completa
5. Fissura transforame unilateral
6. Fissura transforame bilateral
7. Fissura pós-forame completa
8. Fissura pós-forame incompleta

Figura 8: Tipos de fissuras labiopalatinas.³¹

As alterações clínicas compõem-se de alterações estéticas e funcionais, por isso é importante uma equipe de profissionais atentos e bem preparados para lidar com o paciente e os familiares.

Dentre as alterações estéticas, as fissuras labiais costumam causar desconforto e frustração aos pais, que costumam procurar atendimento e tratamento logo que a criança nasce. Porém a cirurgia labial, normalmente,

não é realizada ao nascimento. Deve-se aguardar a idade de 3 meses para o tratamento cirúrgico.

É durante o primeiro atendimento que se faz o diagnóstico da anomalia e se determina quais serão os profissionais envolvidos, bem como as etapas do tratamento. Essas determinações ocorrem à luz do conhecimento atual e de acordo com a complexidade da anomalia, além da presença de síndromes e doenças associadas.

Como as alterações anatômicas e funcionais apresentam a complexidade progressiva, uma vez que podem envolver várias áreas de atuação, e uma equipe com diferentes profissionais deve estar envolvida. O tratamento dos portadores requer uma equipe interdisciplinar treinada, além da boa adesão do paciente e dos responsáveis, pois são necessários anos de trabalho com o objetivo de habilitar a pessoa de forma plena, em todos os aspectos, anatômico, funcionais e psicológicos.

Dentre as alterações funcionais, caracterizam-se as alterações significativas na fala, devido à voz hipernasal, comprometimento de estruturas orofaciais e funções de mastigação, sucção e deglutição, e até alterações na linguagem. É importante a presença de um fonoaudiólogo para auxiliar no tratamento do paciente.

O conhecimento da fisiologia das estruturas craniofaciais envolvidas possibilita o conhecimento e manejo da melhor opção

terapêutica para cada tipo de fissura labiopalatina. Além disso, soma-se o diagnóstico e a conduta precoce como fatores importantes para evitar sequelas indesejáveis.

Por conseguinte, a atuação e interação de uma equipe interdisciplinar é muito importante para garantir a adoção da melhor terapêutica para o paciente. Fonoaudiólogos, psicólogos, dentistas, enfermeiros e cirurgiões plásticos devem estar unidos para desenvolverem um conhecimento mútuo sobre toda a situação do paciente, com o objetivo de promover o tratamento adequado para o paciente e sua família.²

Considerações Finais

É evidente a influência de fatores genéticos e ambientais na ocorrência das fissuras labiopalatinas, logo, é imprescindível que haja novos estudos e novas descobertas. Dessa maneira, haverá a possibilidade do auxílio para o aconselhamento genético, ao se descobrir com antecedência a presença ou não desta entidade. E nos casos confirmados, preparar a família, assim como identificar os principais fatores de riscos para que sejam evitados.¹

Apesar dessa condição estar presente em uma parcela significativa da população e apresentar manifestações que abrangem tanto os aspectos genéticos, embriológicos, anatômicos, clínicos e sociais, os portadores de fissuras labiopalatinas podem ter hábitos de vida normais.^{3,32}

Fissuras Labiopalatinas

Devido ao caráter congênito da doença e sua ampla repercussão clínica, o tratamento interdisciplinar torna-se fundamental. Alguns autores comprovam que somente a abordagem interdisciplinar proporciona melhorias na qualidade de vida e a integração plena destas pessoas à sociedade.^{4,6}

Referências

1. Palone MRT, Silva TR, Vargas VPS, Dalben GS. A relação do gene IRF 6 com a ocorrência de fissura labiopalatina. *Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba*. 2015; 17(2):107 – 108.
2. Girelli K, Dornelles S, Collares MVM, Costa SS. Caracterização do posicionamento e ação motora de língua em pacientes com fissura labiopalatina em um serviço de referência de Porto Alegre. *Revista da AMRIGS, Porto Alegre*. 2013;57(3): 202-207.
3. Nunes LMN, Pereira AC, Queluz DP. Fissuras orais e sua notificação no sistema de informação: análise da Declaração de Nascido Vivo (DNV) em Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro, 1999-2004. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2010; 15(2):345-352.
4. Antunes CL. *et al.* Planejamento Ortodôntico para Pacientes Portadores de Fissuras Labiopalatinas: Revisão de Literatura. *UNOPAR Cient Ciênc Biol Saúde* 2014;16(3):239-43.
5. Ozawa TO. Aspectos etiológicos, classificação, etapas e condutas terapêuticas para o tratamento interdisciplinar das fissuras labiopalatinas. *Curso de Anomalias Congênitas Labiopalatinas*. Bauru; 2013.
6. Tabaquim MLM, Joaquim RJ. Avaliação neuropsicológica de crianças com fissura labiopalatina. *Arch Health Invest*. 2013; 2(5): 59-67.
7. Alonso N. *et al.* Fissuras labiopalatinas: protocolo de atendimento multidisciplinar e seguimento longitudinal em 91 pacientes consecutivos. *Rev. Bras. Cir. Plást*. 2009; 24(2): 176-8.
8. Dixon MJ *et al.* Cleft lip and palate: synthesizing genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet*. 2011;12(3): 167–178.
9. Harville EW, Wilcox AJ, Lie RT, Abyholm F. Cleft Lip and Palate versus Cleft Lip Only: Are They Distinct Defects? *Am J Epidemiol* 2005;162:448–453.
10. Paranaíba LMR *et al.* Cleft lip and palate: series of unusual clinical cases. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010;76(5):649-53.
11. Fogh-andersen P *et al.* Cleft palate: A genetic and epidemiologic investigation. *Clinical Genetics* 1981;20:13-24.
12. Andrieux J *et al.* Genotype–phenotype correlation of 30 patients with SmithMagenis syndrome (SMS) using comparative genome hybridisation array: cleft palate in SMS is associated with larger deletions. *J Med Genet* 2007;44:537–540.
13. Davles AF *et al.* Evidence of a locus for orofacial clefting on human chromosome 6p24 and STS content map of the region. *Human Molecular Genetics*, 1995;4(1):121-128.
14. Zeiger JS, Beaty TH, liang KY. Oral Clefts, Maternal Smoking, and TGFA: A Meta-Analysis of Gene-Environment Interaction. *Cleft Palate–Craniofacial Journal*, January 2005;42(1).
15. Shiang R *et al.* Association of Transforming Growth-Factor Alpha Gene Polymorphisms with Nonsyndromic Cleft Palate Only (CPO). *Am. J. Hum. Genet*. 1993;53:836-843.
16. Kempa I *et al.* Association of BMP4 polymorphisms with non-syndromic cleft lip with or without cleft palate and isolated cleft

Fissuras Labiopalatinas

palate in Latvian and Lithuanian populations. *Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal*, 2014;16(3).

17. Suzuki S *et al.* Mutations in BMP4 Are Associated with Subepithelial, Microform, and Overt Cleft Lip. *The American Journal of Human Genetics* 84, 2009;13:406–411.

18. Schultz RE *et al.* Complete sequencing shows a role for MSX1 in non-syndromic cleft lip and palate. *J Med Genet* 2003;40:399–407.

19. Park JW *et al.* Association between IRF6 and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in four populations. *Genet Med*. 2007;9(4): 219–227.

20. Conditions G. *Genetics Home Reference TP63 gene*. 2016

21. Shu SY *et al.* Mutation analysis of PVRL1 in patients with non-syndromic cleft of the lip and / or palate in Guangdong. *Genetics and Molecular Research* 2015;14(2):3400-3408.

22. Bezerra JF *et al.* Genetic and non-genetic factors that increase the risk of non-syndromic cleft lip and / or palate development. *Oral Diseases*, 2014.

23. Connors GP. van der Woude Syndrome. 2015–2016, 2016.

24. Tolarova MM. Pierre Robin Sequence Clinical Presentation. 2016;1–4.

25. Saal HM. Genetic Evaluation for Craniofacial Conditions. *Facial Plast. Surg. Clin. NAM* 24, 2016; 405–425.

26. Moore Keith L, Persaud TVN, Torchia MG. *Embriologia clínica*. RJ: Elsevier, 2013.

27. ABORLCCF. *Tratado de otorrinolaringologia*. Rio de Janeiro: Roca, 2011.

28. Cavalheri VN. *Fissura lábio-palatal e aleitamento materno*. Curitiba: CEFAC, 1999.

29. Vaccari-Mazzetti MP, Kobata CT, Brock RS. Diagnóstico ultrassonográfico pré-natal da fissura lábio-palatal. *Arquivos Catarinenses de Medicina*. 2009;38(Supl.1).

30. Silva RSS. *Fissuras labiopalatinas*. Rio de Janeiro: CEFAC, 1999.

31. Cymrot M *et al.* Prevalência dos tipos de fissura em pacientes com fissuras labiopalatinas atendidos em um Hospital Pediátrico do Nordeste brasileiro. *Rev. Bras. Cir. Plást.* 2010; 25(4): 648-51648.

32. Oliveira RMR. Uma abordagem sobre as dificuldades enfrentadas por mães na amamentação de crianças portadoras de fissuras labiopalatinas. *Revista brasileira de educação e saúde*. 2014;4(2):1-6.