

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

PATRÍCIA EMILY DA SILVA COSTA

**FATORES GENÉTICOS E AMBIENTAIS QUE INFLUENCIAM AS FISSURAS
OROFACIAIS NO DESENVOLVIMENTO HUMANO**

JUAZEIRO DO NORTE-CE
2021

PATRÍCIA EMILY DA SILVA COSTA

**FATORES GENÉTICOS E AMBIENTAIS QUE INFLUENCIAM AS FISSURAS
OROFACIAIS NO DESENVOLVIMENTO HUMANO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Coordenação do Curso de Graduação em
Odontologia do Centro Universitário Doutor Leão
Sampaio, como pré-requisito para obtenção do grau
de Bacharel.

Orientador(a): Prof^a Dr^a Terentia Batista de Sá
Norões.

JUAZEIRO DO NORTE-CE
2021

PATRÍCIA EMILY DA SILVA COSTA

**FATORES GENÉTICOS E AMBIENTAIS QUE INFLUENCIAM AS FISSURAS
OROFACIAIS NO DESENVOLVIMENTO HUMANO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Coordenação do Curso de Graduação em
Odontologia do Centro Universitário Doutor Leão
Sampaio, como pré-requisito para obtenção do grau
de Bacharel.

Aprovado em 25/06/2021.

BANCA EXAMINADORA

PROFESSOR (A) DOUTOR (A) TEREZIA BATISTA DE SÁ NORÕES
ORIENTADOR (A)

PROFESSOR (A) DOUTOR (A) ROMILDO SIQUEIRA BRINGEL
MEMBRO EFETIVO

PROFESSOR (A) ESPECIALISTA TIAGO FRANÇA ARARIPE CARIRI
MEMBRO EFETIVO

AGRADECIMENTOS

Ao meu senhor Deus por me fortalecer e jamais me deixar desamparada, por me fortalecer, me abençoar e derramar sobre mim o seu amor sem medidas.

Aos meus pais, que nunca se quer mediram esforços para me manter nesses 5 anos de graduação, abdicando de tudo para que eu tivesse a melhor formação possível.

A minha irmã e meu cunhado que mesmo eu não demonstrando são pessoas muito importantes e me ajudaram muito suportando todos os meus estados.

A minha prima Dra. Lilia Mayana que é a principal pessoa responsável pela qual escolhi essa profissão encantadora e apaixonante.

As duas orientadoras que tive nessa fase, Prof^a Dr^a Tarciana Oliveira Guedes e a Prof^a Dr^a Terentia Batista de Sá Norões.

A todo a minha família que direta ou indiretamente me ajudaram em toda essa graduação, em especial a minha tia Silvania Duarte que me ajudou constantemente com todo o suporte possível e a minha pimesa Sophia que me mostrou como é ter um amor incondicional.

E todos os meus amigos que tive o privilégio de partilhar vários momentos bons e ruins, em especial aos que me acrescentaram muito conhecimento nesses 5 anos: Micael, Thais, Sillas, Ygor, Karol, Luiza, Marianne, Victoria e Alline.

RESUMO

A embriologia humana faz parte do estudo da morfologia. É o estudo de todos os estágios do desenvolvimento do embrião humano, desde o zigoto até o nascimento. Esses períodos são caracterizados por mudanças estruturais drásticas. As fissuras lábiopalatinas estão entre as malformações mais comuns que acometem a face. Sabe-se que as fissuras orofaciais são consideradas multifatorial por seus vários tipos de acometimentos, sabendo-se também que tais acometimentos podem ser derivados por fatores genéticos e ambientais, que é o que visa este trabalho, conhecer mais sobre tais influencias. Trata-se de uma busca literária integrativa, onde foi realizada a busca eletrônica nas bases de dados de publicações Scielo e Google Scholar, abrangendo todos os estudos de 2000 a 2020. Visando o enriquecimento do conhecimento de como alguns fatores influenciam nas fissuras orofaciais, sem nenhuma pretensão de excluir qualquer material que possa acrescentar tal conteúdo que seja em outro idioma.

Palavras-chave: Ambientais. Embriologia. Fissuras Orofaciais. Genéticos.

ABSTRACT

Human embryology is part of the study of morphology. It is the study of all stages of the development of the human embryo, from the zygote to birth. These periods are characterized by drastic structural changes. Cleft lip and palate are among the most common malformations of the face. It is known that orofacial clefts are considered multifactorial because of their various types of involvement, and it is also known that such involvement can be derived by genetic and environmental factors, which is what this work aims to know more about these influences. This is an integrative literature search, where the electronic search was performed in the databases of publications Scielo and Google Scholar, covering all studies from 2000 to 2020. Aiming to enrich the knowledge of how some factors influence orofacial clefts, without any intention of excluding any material that may add such content that is in another language.

Keyword: Environmental. Embryology. Orofacial Fissures. Genetic

LISTA DE TABELA

Tabela 1 – Tabela amostral de resultados	14
---	----

LISTA DE SIGLAS

FL	Fenda labial
FL/P	Fenda lábio palatina
FL/PNS	Fenda lábio palatina não sindrômicas
FOF	Fenda orofacial
FP	Fenda palatina
FP/LL	Fenda palatina/Lábio Leporino
IRF6	Fator Regulador do Interferão 6 (do inglês <i>Interferon</i>
	<i>RegulatoryFactor</i> 6).
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
MC	Malforção congênita
SNP	Polimorfismo de um único nucleótido (do inglês
	<i>single nucleotide polymorphism</i>).

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 METODOLOGIA.....	12
3 TABELA AMOSTRAL DE RESULTADOS.....	14
4 REVISÃO DE LITERATURA.....	32
4.1 DOENÇAS CONGÊNITAS.....	32
4.2 DESENVOLVIMENTO HUMANO	32
4.3 PERÍODO FETAL.....	34
4.4 FATORES AMBIANTAIS QUE PODEM AFETAR O DESENVOLVIMENTO HUMANO.....	34
4.6 FATORES GENÉTICOS QUE PODEM AFETAR O DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO.....	35
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	37
6 REFERÊNCIAS.....	38

1 INTRODUÇÃO

As fissuras ou fendas orofaciais pertencem a um grupo heterogêneo e complexo de malformações congênitas, resultantes de falhas no desenvolvimento embrionário do lábio e do palato, incluindo formas isoladas ou sindrômicas com causas genéticas, ambientais ou multifatoriais. segundo gorlin e colaboradores a prevalência mundial dessas anormalidades congênitas é de 1:700 (GORLIN *et al.*, 2001).

As anomalias congênitas são distúrbios de desenvolvimento de origem embrionária presentes no nascimento. A sua etiologia encontra-se relacionada a fatores ambientais físicos, químicos, biológicos ou genéticos, sendo que aproximadamente 60% das anomalias congênitas possuem origem desconhecida. As anomalias congênitas genéticas contam com maior número de estudos, como as cromossomopatias, e as de etiologia ambiental, causadas por teratógenos, são as menos investigadas. Entre os fatores causais dessas anomalias, destacam-se agentes infecciosos, radiação, e alguns grupos de compostos químicos, incluindo fârmacos. Alguns fatores maternos, tal como os estilos de vida, têm sido pesquisados e relacionados à ocorrência de anomalias congênitas (COSME *et al.*, 2017).

O grupo de doenças congênitas que incluem as fissuras orofaciais representam o segunda maior tipo de anomalias em nascidos vivos. São classificadas em fissuras labiais (FL), fissuras lábiopalatinas (FL/P) e fissuras de palato (FP), sendo essa última uma forma bem mais rara. As fissuras lábio- palatinas, podem incluir as fissuras labiais associadas ou não à fissura do palato, uma vez que o desenvolvimento e o mecanismo fisiopatológico de ambas são diferentes. Cerca de 30% dos casos de FL/P estão associados a síndromes desencadeadas por aberrações cromossômicas, mutações genéticas ou fatores ambientais e cerca de 400 síndromes apresentam FL/P como parte do fenótipo. Os 70% restantes das FL/P são considerados casos isolados, acometendo indivíduos que não apresentam alguma outra anomalia estrutural (FONTOURA *et al.*, 2013).

As fissuras orofaciais são consideradas multifatoriais, já que fatores genéticos e ambientais contribuem com a etiologia. Sendo assim, a combinação da pré-disposição genética e exposição a fatores ambientais no primeiro trimestre da gestação como etilismo, tabagismo, ingestão de alguns medicamentos, entre outros influenciam nesta anomalia. Neste ínterim, no que diz respeito ao acompanhamento desses pacientes, se faz necessário auxílio de uma equipe multidisciplinar, com o acompanhamento de tal equipe se faz capaz uma ter uma condição de vida mais normal. Com a ajuda de vários

profissionais em várias áreas não só esteticamente como também mentalmente que auxiliam no falar, na deglutição, na estética, na sua própria aceitação e na recuperação após uma possível cirurgia, tudo para melhorar a condição de vida dessas pessoas (CYMROT *et al.*, 2010).

No que diz respeito a estas alterações, é válido pontuar a dificuldade que os recém-nascidos enfrentam na alimentação devido às falhas estruturais que impedem a sucção e a deglutição correta do leite materno. Vale salientar que a mãe sem instruções e sem acompanhamento acaba tendo problemas para a nutrição no período neonatal do recém-nascido (BRANCO *et al.*, 2013).

Oitava semana do desenvolvimento embrionário, os principais sistemas, como o sistema respiratório, o sistema digestivo e o sistema nervoso, desenvolvem-se rapidamente. Essa fase citada representa um período crítico do desenvolvimento humano. Dessa forma, quando o embrião, por estar em formação, é muito suscetível à intervenção de fatores ambientais pré-natais, podendo acarretar em alterações (PAPALIA *et al.*, 2016).

As fissuras orofaciais são um problema de relevância para a saúde pública, possuindo prevalência de 0,19 a 1,54 casos por 1.000 nascidos vivos. Dessa forma, é imprescindível a necessidade de um trabalho integrado pela equipe de saúde, especialmente no âmbito da atenção primária para o atendimento a esses indivíduos (MONTEIRO *et al.*, 2020). Nesta mesma direção, o acompanhamento multidisciplinar será necessário para acompanhar o paciente acometido, onde a atuação do dentista, do nutricionista, fonoaudiólogo, psicólogo, fisioterapeuta e outros profissionais podem ajudar no tratamento dos indivíduos com esse tipo de deformidades (BRANCO *et al.*, 2013).

Tais anomalias, atingem com maior incidência populações com baixo nível socioeconômico. Dessa forma, diante desta problemática, é imprescindível conhecer os fatores ambientais e genéticos que influenciam as fissuras orofaciais em crianças, sendo muito importante que o Cirurgião-Dentista conheça a etiologia e consequentemente, possa orientar a população e esclarecer os fatores que prejudicam no desenvolvimento humano.

Portanto, esta revisão de literatura objetiva conhecer os fatores ambientais e genéticos que influenciam as fissuras orofaciais em crianças. Como também, investigar os defeitos congênitos e as malformações que afetam a face destes indivíduos, esclarecendo como as fissuras orofaciais são influenciadas por fatores ambientais e genéticos.

2 METODOLOGIA

O presente trabalho sistematizou como método de identificação, análise e explanação as pesquisas disponíveis relacionadas ao tema, no período de agosto de 2020 a novembro de 2020, com o objetivo de conhecer os fatores genéticos e ambientais que podem influenciar as fissuras orofaciais no desenvolvimento embrionário.

2.1 Coletas de dados

Trata-se de uma revisão integrativa, onde foi realizada a busca eletrônica nas bases de dados de publicações Scielo, Pub Med e Google Scholar, abrangendo todos os estudos de 2000 a 2021. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave, obtidas de acordo com o Medical Subject Headings (MeSH): “fissuras orofaciais”, “fatores ambientais” “defeitos congênitos”, “cirurgia orofacial” e “fendas palatinas” e não foi feita distinção de idioma durante a busca.

Na área da saúde, as principais bases de dados para busca eletrônica incluem o pubmed, cochrane, web of science, embase, scopus e lilacs. com maior abrangência, inclui-se também o google scholar.

2.2 Critérios de inclusão/exclusão

Artigos que se relacionam a fissuras orofaciais em crianças, com relação aos fatores que ocasionaram, foram considerados estudos do tipo de mal formações na face, no desenvolvimento embrionário. Os critérios para exclusão foram títulos, resumos, e temas divergentes do citado acima.

2.3 Critérios de extração de dados

Durante a pesquisa foram descartadas as publicações que apresentaram títulos irrelevantes ou divergentes do tema proposto. Sendo assim, os dados selecionados foram analisados e incluídos quando se trataram de fissuras orofaciais e os fatores etiológicos.

2.4 Avaliação de qualidade metodológica

Em cada estudo incluído, foi observado os seguintes critérios:

- Seleção aleatória de amostra;
- Definição dos critérios de inclusão e exclusão da amostra;
- Dados relevantes sobre os fatores genéticos e ambientais.

3 TABELA AMOSTRAL DE RESULTADOS

Autor (ano) Periódico	Título	Tipo de estudo	Amostra	Principais achados
ARMBRUST L. M., 2002.	Fissuras labiopalatais: etiologia, epidemiologia e consequências.	Estudo descritivo qualitativo	650 dados de indivíduos nascidos no Brasil	Fissuras de lábio e/ou palato são malformações congênitas que atingem no Brasil uma incidência de 1:650 nascimentos. A hereditariedade, que corresponde a 25-30% da ocorrência das malformações, é a responsável pelo aumento na incidência desse tipo de anomalia nos últimos anos. A raça amarela e a população de nível socioeconômico baixo, são as mais afetadas por esse tipo de malformação crânio-facial.
BATISTA, <i>et al.</i> 2011	Desenvolvimento bucal e aleitamento materno em crianças com fissura labiopalatal.	Revisão de literatura	Foram selecionados para a análise 34 artigos, sendo 20 com crianças portadoras de fendas labiais e/ou fissuras palatinas.	Crianças portadoras de fissuras de lábio e/ou palato podem ter dificuldades no desenvolvimento e crescimento craniofacial em nível ósseo, muscular e funcional e na prevenção de problemas bucais.
BEZERRA, <i>et al.</i> 2019	Irf6 polymorphisms in brazilian patients with non-syndromic cleft lip with or without	Estudo quantitativo	Amostras de sangue de 186 pacientes com fendas orofaciais não sindrômicas e 182 controles do	As frequências genotípica e alélica do polimorfismo de único nucleotídeo rs2235371 no IRF6 mostraram-se significativamente diferentes em pacientes com fenda palatina isolada quando comparadas às dos controles, enquanto que

	palate		estado do Rio Grande do Norte, Brasil, foram obtidas para analisar os polimorfismos do IRF6 (rs2235371, rs642961, rs2236907, rs861019 e rs1044516) por reação em cadeia da polimerase em tempo real. Os pacientes com fendas orofaciais não sindrômicas foram classificados em fenda labiopalatina, fenda palatina isolada e fenda labial isolada.	nenhuma associação foi encontrada entre rs642961, rs2236907, rs861019 e rs1044516 e risco para o desenvolvimento das fendas orofaciais não sindrômicas.
BUNDUKI, <i>et al.</i> 2001	Diagnóstico Pré-Natal de Fenda Labial e Palatina: Experiência de 40 Casos.	Quantitativo	40 fetos com fenda.	Casos de fendas faciais devem ser encaminhados para órgãos especializados para que se realizem adequados exames para tecer a conduta. O caráter isolado da fenda facial esteve associado a excelente prognóstico.
BRANCO e CARDOSO, 2013.	Feeding in newborn with cleft lip and palate.	Revisão de literatura	Publicações dos últimos dez anos, tendo essa linha de tempo que ser	As FLP causam alterações que são desencadeadas de maneiras diversas e dependentes do tipo e extensão da fenda, ou mesmo da técnica de correção cirúrgica

			estendida entre 1999 e 2012. Seleccionados 24 artigos para sintetização do trabalho.	realizada.
BOYLES, <i>et al.</i> 2010	Maternal Alcohol Consumption, Alcohol Metabolism Genes, and the Risk of Oral Clefts: A Population-based Case-Control Study in Norway, , 1996-2001.	Estudo transversal	Os sujeitos foram 483 bebês com malformações de fenda oral e 503 bebês controle e suas mães, selecionados aleatoriamente de todos os outros nascidos vivos ocorridos durante o mesmo período.	Variante nos genes que metabolizam o álcool podem modificar o efeito teratogênico do consumo de álcool pela mãe. A associação do consumo excessivo de álcool com o risco de fissuras orais estava presente apenas se a mãe ou o bebê carregasse a variante <i>ADH1C</i> que reduzia a oxidação do etanol em acetaldeído. Não havia evidência de risco do consumo de álcool se a mãe e o bebê tivessem apenas variantes de alta atividade, e não havia evidência de risco do genótipo <i>ADH1C</i> se a mãe se abstivesse.
CARDOSO, 2015.	Identificação de “clusters” de doenças genéticas em populações isoladas do Brasil.2015.	Estudo quantitativo	Uma coleta e produção dos dados foi realizada a partir de um levantamento de teses e dissertações , defendidas entre 2012e 2018,com o descritor anomalias congênitas(DeCS) na Biblioteca Digital	Foram identificados 144 clusters de doenças genéticas com base nos rumores do CENISO, e 3 possíveis clusters de Mucopolissacaridose do tipo I.

			Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD) do Instituto Brasileiro de Informação em Ciência e Tecnologia (IBICT).	
COSME, <i>et al.</i> 2017	Prevalence Of Congenital Anomalies And Their Associated Factors In Newborns In The City Of São Paulo From 2010 To 2014.	Transversal	Coleta de dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc) do Ministério da Saúde, no período de 2010 a 2014, no município de São Paulo. As variáveis analisadas foram: duração e tipo de gestação, idade materna, etnia e sexo do recém-nascido. Foram verificadas as frequências absolutas e relativa de anomalias congênitas, e realizou-se o cálculo	Foram notificados 819.018 nascidos vivos no município de São Paulo no período, dos quais 14.657 (1,6%) tiveram algum tipo de anomalia congênita. As malformações congênitas mais comuns encontradas foram, em primeiro lugar, as osteoarticulares e, depois, as do sistema circulatório. Foi observada associação de anomalias congênitas com idade materna superior a 40 anos (OR=1,59; IC95% 1,47–1,71), gestações múltiplas (OR=1,28; IC95% 1,19–3,77), recém-nascidos com baixo peso (OR=3,35; IC95% 3,21–3,49), sendo o sexo feminino fator de proteção (OR=0,78; IC95% 0,75–0,81).

			do Odds Ratio (OR) e de seu intervalo de confiança.	
CHUNG, <i>et al.</i> 2013	Environmental factors in the first trimester and risk of orofacial clefts in the offspring.	Estudo transversal	No hospital de 2002 a 2009 foram correlacionadas com o relataram níveis de luz solar, radiação ultravioleta e óxidos de nitrogênio do ambiente (óxido de nitrogênio, monóxido de nitrogênio e dióxido de nitrogênio), dióxido de enxofre e ozônio no mês e 4 e 8 semanas após a concepção.	Nossos resultados sugerem que a interação entre a luz do sol e os óxidos de nitrogênio com outros fatores resulta na variação sazonal relatada na incidência de fissuras orofaciais isoladas.
CYMROT, <i>et al.</i> 2010	Prevalência dos tipos de fissura em pacientes com fissuras labiopalatinas atendidos em um Hospital Pediátrico do Nordeste brasileiro.	Transversal	A amostra é constituída de 551 crianças portadoras de fissura labiopalatinas que procuraram o Núcleo de Atendimento Integrado ao Fissurado do Hospital Infantil Albert Sabin, na	Cinquenta e três por cento da população amostral era do sexo masculino. Dentre todos os tipos de fissuras labiopalatinas, as fissuras transforame foram as mais frequentes (72,6%). Com relação ao lado acometido, as fissuras unilaterais esquerdas foram as mais frequentes (61,3%). Observou-se maior prevalência de fissura pós-forame no sexo feminino e de fissura transforame no sexo masculino.

			cidade de Fortaleza, Ceará, no período de junho de 2008 a fevereiro de 2010. As variáveis estudadas foram sexo, tipo de fissura e lado afetado. Os tipos de fissura foram avaliados segundo a classificação de Spina.	
DIXON, <i>et al.</i> 2011	Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences .	Estudo de abordagem qualitativa descritiva	Usando uma combinação de epidemiologia, fenotipagem cuidadosa, estudos de associação de todo o genoma e análise de modelos animais, vários fatores de risco genéticos e ambientais distintos foram identificados e confirmados para CLP não sindrômico.	A integração do risco genético e ambiental usando epigenética, biologia de sistemas, expressão gênica e epidemiologia, tudo será necessário para gerar uma síntese que irá caracterizar melhor as etiologias, bem como fornece acesso a melhores cuidados clínicos e prevenção.

FONTURA, 2013.	Associação entre as fissuras labiopalatais e os genes ARHGAP29, PBX1, TP63, WNT3 E WNT9B.	Transversal	A amostra foi constituída de 70 famílias, cada uma incluindo um indivíduo afetado e seus pais não afetados, totalizando 210 indivíduos que se encontravam em tratamento no setor de cirurgia plástica do Hospital Nossa Senhora do Loreto, Rio de Janeiro, RJ.	Dos indivíduos portadores de FL/P, 43% eram do gênero feminino enquanto 57% indivíduos eram do gênero masculino. A distribuição dos tipos de FL/P na população estudada foi de 6% para as fissuras labiais, 20% de fissuras palatinas, e 74% de fissuras labiopalatinas. Com relação à distribuição étnica, 36% dos indivíduos afetados eram de descendência afrobrasileira e os restantes 64% eram caucasianos. Nenhum paciente/responsável relatou o uso ou exposição a alguma substância potencialmente teratogênica como pesticidas e herbicidas. Os resultados do presente estudo foram analisados estatisticamente através do teste de desequilíbrio de transmissão utilizando-se o programa FBAT e o valor indicando significância foi estabelecido em $p < 0,05$.
FONTOURA e CARDOSO, 2014.	Associação das malformações congênitas com variáveis neonatais e maternas em unidades neonatais numa cidade do Nordeste brasileiro	Transversal	Os dados foram colhidos dos prontuários de 159 neonatos malformados, analisados por meio do teste de Qui-quadrado (χ^2), nível de significância de 5% ($p < 0,05$).	Sobressaíram malformações do sistema nervoso central e osteomuscular. Variáveis como sexo, idade gestacional, peso ao nascer, uso de drogas, idade materna, renda familiar, grau de instrução e número de filhos demonstraram significância estatística quando associada às categorias de malformações, com $p < 0,05$. Fatores maternos e neonatais apresentam relação com o tipo de malformações, dados estes

			Prevalência em 85 (53%) recém-nascidos do sexo masculino, 91 (57%) a termo e 82 (52%) com peso entre 2500g e 3999g	relevantes para subsidiar o cuidado de enfermagem junto aos neonatos.
FUNATO E NAKAMURA, 2017.	Identification of shared and unique gene families associated with oral clefts.	Transversal	Foram investigadas doenças congênitas ou síndromes associadas a fissuras orais e seus genes candidatos.	Os perfis gênicos diferem dependendo do fenótipo da fenda oral, encontramos mais de 350 genes candidatos com uma ou mais anotações de fenda oral síndrome e / ou não síndrome.
GARG, <i>et al.</i> 2014.	Genome-wide analysis of parent-of- origin effects in non-syndromic orofacial clefts.	Estudo qualitativo descritivo	Usaram uma modificação do teste de desequilíbrio de transmissão baseado na família para rastrear a transmissão tendenciosa de mães e pais para os filhos afetados, proporções tendenciosas de maternidade <i>versus</i> paternidade e frequências tendenciosas de classes recíprocas	Em conclusão, nosso estudo fornece evidências sugestivas para os efeitos do PofO na suscetibilidade à OFC, identificando vários loci que mostram um viés de transmissão parental e um excesso geral de sinais de associação específicos da mãe no genoma.

			de heterozigotos entre os descendentes.	
GE, <i>et al.</i> 2019	Investigation of candidate genes of non-syndromic cleft lip with or without cleft palate, using both case-control and family-based association studies.	Transversal	Um total de 37 famílias nucleares e 189 controles foram recrutados, cujo DNA sanguíneo foi extraído e submetido à genotipagem de SNPs de 27 genes candidatos por reação em cadeia da polimerase - tecnologia de reação de detecção de ligase múltipla aprimorada.	Em resumo, C 14orf49 <i>chr14_95932477</i> foi significativamente diferente entre casos e controles no modelo de genótipo e modelo de alelo por desenho de caso-controle. Sete SNPs incluindo <i>chr1_207224322</i> , <i>chr1_209964080</i> , <i>chr1_94461717</i> , <i>chr10_123310871</i> , <i>chr13_25487103</i> , <i>chr15_63414085</i> e <i>chr16_84906098</i> foram significativamente diferentes em NSCL / P em HRR. Quatro SNPs, incluindo <i>chr1_209964080</i> , <i>chr13_25487103</i> , <i>chr15_63414085</i> e <i>chr16_84906098</i> , foram significativamente diferentes em TDT. Nenhum dos 26 alelos foi associado a NSCL / P no FBAT.
JAMILIAN A, <i>et al.</i> 2017	Family history and risk factors for cleft lip and palate patients and their associated anomalies.	Transversal	Prontuários hospitalares de 187 crianças consecutivas síndromicas e não síndromicas com fissura labiopalatina (103 meninos e 84 meninas) com idade média de 1,7 (DP 2,2) anos e 190 crianças	História familiar de fissuras (OR 7,4; IC95%), consumo de ácido fólico (OR 7,3; IC95%) e casamento consanguíneo (OR 3,2; IC95%) foram fortemente associados ao aumento do risco de FL / P. Além disso, todas as anomalias congênitas e problemas físicos tiveram incidência significativamente maior em pacientes com FL / P.

			consecutiva s não fissuradas (103 meninos e 87 meninas) com idade média de 2,8 (DP 2,2) anos formaram este estudo. Fato res de risco parental e anormalidad es e problemas físicos e anomalias foram avaliados em todos os indivíduos.	
LESLIE, <i>et al.</i> 2016	A multi-ethnic genome-wide association study identifies novel loci for non-syndromic cleft lip with or without cleft palate on 2p24.2, 17q23 and 19q13.	Transversal	Uma amostra mundial totalizando 11.727 participantes recrutados em 18 locais em 13 países da América do Norte, América Central ou do Sul, Ásia, Europa e África. A maioria dos sites fazia parte de estudos genéticos e de fenotipagem em	Os grandes tamanhos de amostra nos permitiram atingir esses dois objetivos. Além de confirmar as descobertas anteriores para nove loci de risco, identificamos três novos loci de risco com significância em todo o genoma e muitos outros loci com suporte estatístico convincente.

			andamento, conduzidos pelo Centro de Genética Craniofacial e Dentária da Universidad e de Pittsburgh; alguns sites também fizeram parte de estudos genéticos em andamento, liderados pela Universidad e de Iowa.	
LIMA, <i>et al.</i> 2015.	A ortodontia na atenção multidisciplinar na saúde do paciente fissurado.	Estudo de abordagem qualitativa	Artigos que integram profissionais de diversas áreas para formar uma equipe que tal acometimento tem interferência.	As fissuras labiopalatinas constituem um tipo complexo de anomalia craniofacial, pela qual o portador apresenta inúmeras alterações. O diagnóstico deve ser realizado tempestivamente, para que a equipe composta por dentistas, fisioterapeutas, psicólogos, nutricionistas, fonoaudiólogos, médicos, assistentes sociais, possa realizar um adequado planejamento das etapas do tratamento do paciente fissurado.
LIU, <i>et al.</i> 2015	Identification of susceptibility genes in non-syndromic cleft lip with or without cleft	Estudo de abordagem qualitativa	O sequenciamento completo do exoma (WES) foi realizado em 8 fetos com NSCL / P na	Foram confirmados 16 genes de susceptibilidade responsáveis por NSCL / P, que podem desempenhar um papel importante na etiologia de NSCL / P.

	palate using whole-exome sequencing.		China. A análise de bioinformática foi realizada usando software disponível comercialmente. As variantes detectadas pelo WES foram validadas pelo sequenciamento Sanger.	
MELO, 2017.	Fissuras Labiopalatinas: alterações morfofuncionais e avaliação do tratamento .	Dissertação	Foi feita uma revisão de outro artigo específico.	O manejo dos portadores de fissuras não está ainda definido com um protocolo único a ser adotado nos diversos centro de referência para tratamento multidisciplinar desses pacientes. Constatou-se que há uma necessidade de padronização do prontuário de atendimento ao portador de fissura e do desenvolvimento de pesquisas com melhor desempenho.
MONTEIRO, <i>et al.</i> 2020	Avaliação do conhecimento dos cirurgiões-dentistas e do perfil da assistência bucal prestada na atenção primária à saúde das fissuras orofaciais.	Estudo de abordagem qualitativa descritiva	Estudo descritivo censitário, aplicado por meio de um questionário , que envolveu 70 cirurgiões-dentistas que atuam na atenção primária de uma cidade do interior da Bahia, Brasil, e	Observou-se reduzido conhecimento sobre as FO entre os CD, principalmente no tocante a orientação quanto à prevenção e aos cuidados bucais necessários com o portador, além da desinformação quanto à existência de instituições multidisciplinares que prestam assistência especializada de média e alta complexidade. Dessa forma, sugere-se a necessidade de adequar o serviço de saúde para

			investigou a experiência clínica e profissional, conhecimentos básicos sobre fissuras, experiência no atendimento aos portadores de necessidades especiais com ênfase nos portadores de fissuras e o perfil da assistência à saúde bucal prestada a esses indivíduos no município.	facilitar e garantir o acesso desses portadores ao atendimento integral, além de contribuir para a prevenção de novos casos.
MOSSEY, <i>et al.</i> 2009	Cleft lip and palate. Lancet.	Revisão Sistemática	Foi formulada para identificar quaisquer metanálises e revisões sistemáticas anteriores em todos os aspectos do tratamento da fenda orofacial, palatogênes e e causa e patogênese da fenda	Estudos grandes, multicêntricos e colaborativos são necessários para elucidar os fatores de risco ambientais (incluindo estilo de vida) e genéticos para fissura labiopalatina e as interações entre eles.
PALHANO, 2014.	A construção de modelos	Transversal	Serão realizadas as atividades	Com a implementação desta unidade didática, espera-se a compreensão dos conceitos científicos

	didáticos com materiais diversificados para o estudo da embriologia.		com uma turma 1º ano do Ensino Médio, do período matutino, com aproximadamente 35 alunos, na disciplina de Biologia, no Colégio Estadual Nilo Peçanha, Ensino Fundamental e Médio, no município de Jaguariáiva – PR. perfazendo um total de 32 horas.	relacionados ao estudo do Desenvolvimento Embrionário Humano por meio de uma atividade que estimule a criatividade, o espírito cooperativo e auxilie em um aprendizado mais significativo e contextualizado. Desta forma, espera-se também que as aulas de Embriologia tornem-se mais dinâmicas e atrativas, relacionando a teoria com a prática e auxiliando a um melhor entendimento da disciplina.
PAPALIA, <i>et al.</i> 2016	Desenvolvimento humano. 12. ed.	Revisão Bibliográfica	Uma pesquisa bibliográfica foi realizada usando o PubMed e o Google Scholar.	O ozônio apresentou a correlação mais forte com anomalias de fenda labial e fenda palatina. No entanto, os estudos em geral mostraram uma correlação inconsistente entre fissuras orofaciais e poluentes atmosféricos O ozônio apresentou a correlação mais forte com anomalias de fenda labial e fenda palatina. No entanto, os estudos em geral mostraram uma correlação inconsistente entre fissuras orofaciais e poluentes atmosféricos O ozônio apresentou a correlação mais forte com anomalias de fenda labial e fenda palatina. No entanto,

				os estudos em geral mostraram uma correlação inconsistente entre fissuras orofaciais e poluentes atmosféricos O ozônio apresentou a correlação mais forte com anomalias de fenda labial e fenda palatina. No entanto, os estudos em geral mostraram uma correlação inconsistente entre fissuras orofaciais e poluentes atmosféricos
PRADO, <i>et al.</i> 2018	Demystifying labiopalatine fissure	Transversal	Foram estudados vinte indivíduos, com fissura transforame incisivo unilateral, operados de lábio e palato, sem histórico de tratamento ortodôntico, foram avaliados, por meio de modelos de gesso superior, quanto à dimensão transversa e forma do arco superior, assim como a presença de mordidas cruzadas, com os modelos em MIH.	A comparação indicou forte atresia do arco superior associada a diferentes mordidas cruzadas na amostra fissurada. Já o padrão facial revelou clara deficiência do terço médio, enquanto o enxerto ósseo alveolar não se fez presente no processo de reabilitação.
RAO, <i>et al.</i> 2016.	The Correlatio	Revisão sistemática	Foi realizada	O ozônio apresentou a correlação mais forte com

	n between maternal exposure to air pollution and the risk of orofacial clefts in infants: a Systematic review and meta-Analysis.		uma pesquisa bibliográfica no PubMed e no Google Scholar, utilizando as palavras-chave "poluição do ar", "fenda labial", "fenda palatina", "monóxido de carbono", "ozônio", "dióxido de enxofre", "nitrogênio óxido", "dióxido de nitrogênio" e "diâmetro aerodinâmico".	anomalias de fenda labial e fenda palatina. No entanto, os estudos em geral mostraram uma correlação inconsistente entre fissuras orofaciais e poluentes do ar.
RAVICHANDRAN, <i>et al.</i> 2012	Consanguinity and occurrence of cleft lip/palate: a hospital-based registry study in Riyadh.	Transversal	Uma população de 188 pacientes com FL / PNS atendidos em uma associação de referência em Cascavel-Paraná, Brasil.	Este estudo revelou que a prevalência de tipos de fissura oral não sindrômica nesta coorte foi bastante semelhante às taxas de prevalência relatadas anteriormente. Alterações sistêmicas foram identificadas em 23,4% dos pacientes e os pacientes com FL / P foram os mais acometidos. História de exposição materna a fatores ambientais relacionados a fissuras orais não sindrômicas foi frequente e a maioria das mães não relatou nenhum suplemento vitamínico

				durante a gravidez.
RICH, <i>et al.</i> 2009	Ambient air pollutant concentrations during pregnancy and the risk of fetal growth restriction .	Qualitativo	Uma certidão de nascimento multianual e um conjunto de dados de alta hospitalar materno / neonatal de nascimentos únicos, nascidos a termo de mães que residiam em Nova Jersey no momento do nascimento, que eram brancas (não hispânicas), afro-americanas (não hispânicas) ou hispânicas foi usado.	Esses achados sugerem que a poluição do ar ambiente, talvez especificamente as emissões do tráfego durante o início e o final da gravidez e / ou fatores associados à residência perto de uma rodovia durante a gravidez, podem afetar o crescimento fetal.
RODRIGUE S, <i>et al.</i> 2015	Fissura completa bilateral: características morfológicas.	Qualitativo	Pesquisa bibliográfica	As fissuras completas bilaterais apresentam diversas características anatômicas que interferem de forma significativa no prognóstico da reabilitação.
WU, <i>et al.</i> 2010	Evidence of gene–environment interaction for the IRF6 gene and maternal	Revisão de Literatura	Foram testados a associação entre marcadores em <i>IRF6</i> e CL / P em 326 trios pais-casos	Os resultados mostraram evidência de ligação e LD para dezesseis SNPs no gene <i>IRF6</i> e confirmou que <i>rs642961</i> foi significativamente associado com risco aumentado de CL / P não síndrômico (<i>P</i> nominal =

	multivitamin supplementation in controlling the risk of cleft lip with/without cleft palate.		chineses, considerando a interação gene-ambiente para duas exposições maternas comuns e efeitos pais-de-origem. Os trios pais-caso CL / P de três locais na China continental e Taiwan foram genotipados para 22 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em <i>IRF6</i> .	0,0004).
--	--	--	---	----------

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1 DOENÇAS CONGÊNITAS

A Malformação Congênita (MC), é caracterizada pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), como qualquer deformidade na constituição de algum órgão ou conjunto de órgãos que cause uma anomalia morfológica estrutural ou funcional, presente ao nascimento ou não, determinado por fatores genéticos, ambientais ou mistos. Podendo ser consideradas como isoladas ou associadas, físicas ou mentais, simples ou múltiplas e de maior ou menor importância clínica (FONTOURA *et al.*, 2014).

As anomalias congênitas são distúrbios de desenvolvimento de origem embrionária presentes ao nascimento, com alto índice de morbidade, e representam uma das principais causas de mortalidade infantil. As anomalias congênitas genéticas contam com maior número de estudos, como as cromossomopatias, e as de etiologia ambiental, causadas por teratógenos, são as menos investigadas. Alguns fatores maternos como estilo de vida, idade e tipo de gestação têm sido pesquisados e relacionados à ocorrência de anomalias congênitas (COSME *et al.*, 2017).

4.2 DESENVOLVIMENTO HUMANO

A embriologia humana estuda todos os estágios do desenvolvimento do embrião humano, desde o óvulo fertilizado até o nascimento. Este período é caracterizado por mudanças estruturais drásticas nas micro-características, e essas mudanças ocorreram em um processo evolutivo detalhado (MOORE *et al.*, 2012; PALHANO *et al.*, 2014).

O desenvolvimento humano começa com a fertilização que é a fusão do óvulo e do espermatozoide para formar um zigoto unicelular, que sofre clivagem, que são divisões mitóticas até que com a formação do blastocisto ocorre sua implantação na mucosa uterina este período como período ovular (PAPALIA *et al.*, 2013). Os outros dois períodos de desenvolvimento compreende o período embrionário, no qual ocorre a organogênese que se estende da terceira à oitava semana de vida intrauterina, e o período fetal que compreende entre o meio da nona semana até o nascimento (ARMBRUSTER, 2002).

É importante destacar que entre as anomalias relacionadas ao desenvolvimento humano as fissuras orofaciais ocupam lugar de destaque, estando entre os defeitos

craniofaciais congênitos mais frequentes e apresentando um forte componente genético. O desenvolvimento humano é um acontecimento complexo que demanda a integração de diversos mecanismos para permitir a formação adequada de todas as estruturas (FONTOURA *et al.*, 2013).

O encéfalo começa sua formação a partir da 4ª semana de vida intrauterina. Seu primórdio, o tubo neural, se forma na terceira semana. Nesta fase do desenvolvimento embrionário pode-se visualizar a proeminência nasal, a qual dará origem às fossas nasais e ao epitélio olfatório. As proeminências maxilares crescem acima da proeminência nasal e se unem à frontonasal para formar o maxilar superior. A formação do lábio superior incide com a composição do processo nasal médio e os processos maxilares laterais. Por volta da 6ª semana inicia-se a formação do palato primário, dando origem à pré-maxila, rebordo alveolar adjacente e parte interna do lábio superior (MELO, 2007).

O desenvolvimento da face tem seu início a partir da quarta semana de desenvolvimento intrauterino, quando de fato surgem no embrião cinco processos faciais: um processo frontal, dois processos maxilares e dois processos mandibulares (ARMBRUSTER, 2002).

A formação da face e da cavidade oral envolve o desenvolvimento de múltiplos processos teciduais que devem se unir e se fundir de modo extremamente ordenado. A partir da migração das células da crista neural se forma o tecido conectivo e o esqueleto da face (durante a terceira semana de vida intrauterina) e, o desenvolvimento da face inicia na quarta semana, onde estão presentes os primórdios faciais, a membrana bucofaríngea, ou boca primitiva, uma eminência frontonasal, processos maxilares e 2 processos mandibulares. A mandíbula é a primeira estrutura a ser formada. A partir da 5ª semana acontece a fusão dos processos nasais e processos maxilares. O palato é desenvolvido por meio de dois primórdios: o palato primário e o palato secundário (LIMA *et al.*, 2015).

A fissura labial acontece devido uma falha na fusão do processo nasal mediano com o processo maxilar. Embriologicamente, as fissuras orofaciais podem ser caracterizadas em fissuras labiais (FL), fissuras de palato (FP), e fissuras lábiopalatinas (FL/P) e por as classificações de SPINA, unilateral (só de um lado), bilateral (nos dois lados) ou mediana (no meio). As fissuras lábio-palatinas, podem incluir as fissuras labiais associadas ou não à fissura do palato, uma vez que o desenvolvimento e o mecanismo fisiopatológico de ambas são diferentes. Cerca de 30% dos casos de FL/P estão associados a síndromes ou aberrações cromossômicas e de 400 síndromes apresentam

FL/P como parte do fenótipo. Os 70% restantes são considerados casos isolados, onde a FL/P acontece em indivíduos que não apresentam alguma outra anomalia estrutural (FONTOURA *et al.*, 2013).

A sua etiologia encontra-se relacionada a fatores ambientais como físicos, químicos, biológicos ou genéticos, sendo que aproximadamente 60% das anomalias congênitas possuem origem desconhecida (COSME *et al.*, 2017).

4.3 PERÍODO FETAL (NONA SEMANA AO NASCIMENTO)

O aparecimento das primeiras células ósseas por volta da sétima semana, durante esse período, o feto aumentou rapidamente para 20 vezes seu tamanho. Após o processo de formação de uma nova vida durante o período fetal, haverá um período de transição caracterizado pelo nascimento e primeiro dia de vida. O período neonatal é o período de transição da vida dentro e fora do útero. Nos primeiros dias, o recém-nascido perdeu peso e depois voltou a ganhar peso. Também é dito que, ao nascer, o sistema circulatório, o sistema respiratório, o trato gastrointestinal e o sistema de regulação da temperatura tornam-se independentes da mãe. Portanto, após as primeiras semanas de nascimento e sobrevivência, os bebês continuam a se desenvolver em um estágio correspondente à infância (PAPALIA *et al.*, 2013).

Dessa forma, a fissura labiopalatina é uma malformação congênita que acontece durante o período embrionário, por volta da 3ª a 8ª semana de vida intra-uterina, e início do período fetal, entre a 7ª a 12ª semana de vida intra-uterina, por deficiência ou ausência de fusão entre os processos faciais e processos palatinos primários e secundários (RODRIGUES *et al.*, 2005).

4.4 FATORES AMBIENTAIS QUE PODEM AFETAR O DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO

Os principais fatores ambientais conhecidos até o momento que podem estar relacionados à etiologia das fissuras orofaciais incluem o uso de drogas, a presença de doenças sistêmicas, deficiências de vitaminas maternas (especialmente no primeiro trimestre, etilismo e tabagismo (RICH *et al.*, 2009; RAVICHANDRA *et al.*, 2012).

Existem muitos teratógenos externos que podem afetar o desenvolvimento dos lábios e da mandíbula superior, embora raramente sejam comprovados. Existem

divergências sobre a etiologia da fissura lábia, sendo consensual que correspondem a alterações multifatoriais, nomeadas de associação entre fatores genéticos e ambientais. Estudos têm mostrado que a interação entre fatores genéticos e fatores ambientais é mais importante do que um único fator isolado na ocorrência de FL / palatinas não síndrômicas (DIXON *et al.*, 2011; RAO *et al.*, 2016).

Esse fato reflete em grande parte a complexidade e a diversidade dos mecanismos moleculares envolvidos na embriogênese, sendo a formação dos lábios e do palato afetada pelo envolvimento de múltiplos genes e fatores ambientais (DIXON *et al.*, 2011).

Em relação aos efeitos teratogênicos do álcool em humanos, a literatura tem sua base irreversível. Portanto, é bem conhecido que mulheres grávidas que consomem álcool no primeiro trimestre da gravidez têm alto risco de dar à luz uma criança com fissuras orofaciais. Estudos comprovam que a quantidade de álcool ingerida está mais relacionada a essas mudanças no feto do que à frequência com que tal bebida é ingerida (MOSSEY *et al.*, 2009; DIXON *et al.*, 2011; RAVICHANDRA *et al.*, 2012; CHUNG *et al.*, 2013).

O efeito teratogênico do álcool está relacionado à sua capacidade de inibir a síntese do ácido retinóico, é menos frequente mas pode ocorrer durante a embriogênese em casos extremos. Quando consumido em grandes quantidades, o etanol inibirá a produção desse metabólito, essencial para o desenvolvimento normal da crista neural (BOYLES *et al.*, 2010).

O tabagismo nos primeiros meses de gravidez está relacionado à etiologia da FL / PNS. O tabaco é formado por compostos, como nicotina, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, N-nitrosaminas e monóxido de carbono. Esses componentes são absorvidos para o sangue materno e chegam ao feto em desenvolvimento, mas o mecanismo de desenvolvimento anormal causado pelo fumo ainda não está claro, mas foi descrito que o risco está relacionado ao número de cigarros (BOYLES *et al.*, 2010).

4.5 FATORES GENÉTICOS QUE PODEM AFETAR O DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO

Em humanos, mais de 350 genes têm associações síndrômicas e/ou não-síndrômicas. Embora sejam conhecidos genes relacionados a doenças genéticas com o fenótipo da cavidade oral, ainda existe uma lacuna entre detectar essas associações e explicar sua importância biológica. (FUNATO E NAKAMURA, 2017).

As estimativas de várias populações indicam que aproximadamente 20% do

número total de casos de FP / LL são familiares. Nos casos de recorrência familiar, presume-se que as contribuições genéticas para a ocorrência de FL / LL sejam mais comuns. Portanto, comparar as proporções de famílias e casos isolados em diferentes regiões geográficas pode apontar para diferentes localizações de fatores de suscetibilidade de FP / LL (GE *et al.*, 2019; JAMILIAN *et al.*, 2017; LESLIE *et al.*, 2016; LIU *et al.*, 2015).

Indivíduos com esses defeitos congênitos e seus familiares têm uma grande diversidade fenotípica desde de subclínicos a tipos sintomáticos. Isso reflete a influência de muitos genes no desenvolvimento dessas doenças. A identificação desses genes e loci é o resultado de décadas de pesquisas com múltiplos métodos genéticos. Recentemente, devido aos avanços na tecnologia de sequenciamento e genotipagem, um progresso significativo foi feito (GARG *et al.*, 2014).

Um estudo coordenado mostrou associações multiétnicas entre todo o genoma e identificou novos loci FP / LL. Os resultados permitiram a identificação de novos sítios de risco de FP / LL e propuseram novos genes envolvidos no desenvolvimento craniofacial, confirmando assim que a etiologia das fraturas orofaciais é altamente heterogênea do ponto de vista genético. Embora vários genes tenham sido identificados como fatores de risco para FP / LL, o gene do fator regulador do interferon 6 (IRF6) é o fator de risco genético mais bem documentado (FUNATO E NAKAMURA 2017; BEZERRA *et al.*, 2019; WU *et al.*, 2010; DIXON *et al.*, 2011).

Foi estudada a relação entre o polimorfismo do gene IRF6 e o desenvolvimento de fissuras orofaciais não sindrômicas na população do nordeste do Brasil. Em comparação com o grupo de controle, o genótipo SNP e a frequência do alelo rs2235371 de pacientes com fissão mostraram diferenças significativas. No entanto, nenhuma associação foi encontrada entre os SNP rs642961, rs2236907, rs861019 e rs1044516 e FOF / NS. Porém, devido ao pequeno número de indivíduos estudados, os autores desse estudo concluíram que as associações encontradas devem ser interpretadas com cautela (BEZERRA *et al.*, 2019).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Grande parte da literatura pesquisada é consensual quanto a influência dos fatores ambientais, tal como o etilismo, tabagismo entre outros no desenvolvimento de fissuras orofaciais. Como também, aliados aos fatores de pré-disposição genética, as fissuras orofaciais podem se desenvolver.

O conhecimento sobre os fatores genéticos e ambientais que influenciam as fissuras orofacias no desenvolvimento humano é de extrema importância, uma vez que o Cirurgião-Dentista, principalmente no tocante a orientação quanto à prevenção, é imprescindível.

REFERÊNCIAS

- ARMBRUSTER, L. M. **Fissuras labiopalatais: etiologia, epidemiologia e consequências.** Monografia (especialização em saúde coletiva) / Universidade Estadual de Campinas. Piracicaba, 2002.
- BATISTA, L. R. V.; TRICHES, T. C.; MOREIRA, E. A. M. Desenvolvimento bucal e aleitamento materno em crianças com fissura labiopalatal. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 29, n. 4, p. 674-679, dez. 2011.
- BEZERRA, J. F.; SILVA, H. P. V.; BORTOLIN, R. H., URURAHY, M. A. G.; LOPES, V. L. G. S.; AMARAL, V. S.; LUCHESSI, A. D.; LOUREIRO, M. B.; ALMEIDA, M. G.; REZENDE, A. A. IRF6 polymorphisms in Brazilian patients with non-syndromic cleft lip with or without palate. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 86, n. 6, p. 696–702, 2019.
- BOYLES, A. L., DEROO, L. A.; LIE, R. T.; TAYLOR, A. J.; JUGESSUR, A.; MURRAY, J. C.; WILCOX, A. J. Maternal Alcohol Consumption, Alcohol Metabolism Genes, and the Risk of Oral Clefts: A Population-based Case- Control Study in Norway, 1996-2001. **American Journal of Epidemiology**. V.172, n.8, 2010.
- BRANCO, L. L.; CARDOSO, M. C. Alimentação no recém-nascido com fissuras labiopalatinas. Feeding in newborn with cleft lip and palate. **Universitas: Ciências da Saúde, Brasília**, v. 11, n. 1, p. 57-70, jan./jun. 2013.
- BUNDUKI, V.; RUANO, R; SAPIENZA, A. D.; HANAOKA, B. Y; ZUGAIB, M. Prenatal Diagnosis of Lip and Palate Cleft: Experience of 40 Cases. **RBGO**, v. 23, nº 9, p. 561-566. São Paulo, 2001.
- CARDOSO, G. C. **Identificação de “clusters” de doenças genéticas em populações isoladas do Brasil.** 78f. Dissertação (Mestrado em Genética e Biologia Molecular) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.
- CHUNG, M.K.; LAO, T. T; TING, Y.H., LEUNG, T.Y.; LAU, T.K.; WONG, T.W. Environmental factors in the first trimester and risk of orofacial clefts in the offspring. **Reprod Sci.**v. 20, n. 7, p. 797-803, 2013.
- COSME, H. W.; LIMA, L. S.; BARBOSA, L. G. Prevalence of congenital anomalies and their associated factors in newborns in the city of São Paulo from 2010 to 2014. **Revista Paulista de Pediatria**. v. 35, n. 1, p. 33-38. São Paulo, 2017.

CYMROT, M.; SALES, F. C. D.; TEIXEIRA, F. A. A.; JUNIOR, F. A. A. T.; TEIXEIRA, G. S. B.; FILHO, J. F. C.; OLIVEIRA, N. H. Prevalência dos tipos de fissura em pacientes com fissuras labiopalatinas atendidos em um Hospital Pediátrico do Nordeste brasileiro. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, 2010.

DIXON, M. J; MARAZITA, M. L; BEATY, T. H; MURRAY, J. C. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. **Nat Rev Genet.** v. 12, n. 3 p. 167- 178, 2011.

FONTOURA, C. S. G. **Associação entre as fissuras labiopalatais e os genes ARHGAP29, PBX1, TP63, WNT3 E WNT9B.** Dissertação (mestrado em ciências médicas) / Universidade Federal Fluminense. Niterói, 2013.

FONTOURA, F. C.; CARDOSO, M. V. L. M. L. Associação das malformações congênitas com variáveis neonatais e maternas em unidades neonatais numa cidade do nordeste brasileiro. **Texto Contexto Enferm**, v. 23, n. 4, p. 907-14. Florianópolis, 2014.

FUNATO, N.; NAKAMURA, M. Identification of shared and unique gene families associated with oral clefts. **International Journal of Oral Science**, v. 9, n. 2, p. 104– 109, 2017.

GARG, P.; LUDWIG, K. U.; BÖHMER, A. C.; RUBINI, M.; STEEGERS.T, R.; MOSSEY, P. A.; MANGOLD, E.; SHARP, A. J.. Genome-wide analysis of parent-of- origin effects in non- syndromic orofacial clefts. **European Journal of Human Genetics**, v. 22, n. 6, p. 822– 830, 2014.

GE, X.; HONG, J.W, SHEN, J.Y.; LI, Z.; ZHANG, R.; WANG, Q.; DING, Z.; CHEN, G.; XU, L.C. Investigation of candidate genes of non- syndromic cleft lip with or without cleft palate, using both case–control and family- based association studies. **Medicine**, v. 98, n. 26, p. e16170, 2019.

GORLIN.; COHEN, M. M.; HENNEKAM, R. C. M. **Syndromes of the head and neck.** 4. ed. New York: Oxford University Press, 2001.

JAMILIAN, A.; SARKARAT, F.; JAFARI, M.; NESHANDAR, M.; AMINI, E.; KHOSRAVI, S.; GHASSEMI A. Family history and risk factors for cleft lip and palate patients and their associated anomalies. **Stomatologija**, v. 19, n. 3, 2017.

LESLIE, E. J.; CARLSON, J. C.; SHAFFER, J. R.; FEINGOLD, E.; WEHBY, G.; LAURIE, C. A.; JAIN, D.; LAURIE, C. C.; DOHENY, K. F.; MCHENRY, T.; RESICK, J.; SANCHEZ, C.; JACOBS, J.; EMANUELE, B.; VIEIRA, A. R.; NEISWANGER, K.; LIDRAL, A. C.; VALENCIA.R, L. C.; LOPEZ.O, A. M.; VALENCIA, D. R.; ARGOS.B, M.; CZEIZEL, A. E.; FIELD, L. L.; PADILLA, C. D.; PAZ, E. M. C. C. L.; DELEYIANNIS, F.; CHRISTENSEN, K.; MUNGER, R. G.; LIE, R. T.; WILCOX, A.; ROMITTI, P. A.; CASTILLA, E. E.; MEREB, J. C.; POLETTA, F. A.; ORIOLI, I. M.; CARVALHO, F. M.; HECHT,J. T.; BLANTON,S. H.; BUXÓ, C. J.; BUTALI, A.; MOSSEY, P. A.; ADEYEMO, W. L.; JAMES, O.; BRAIMAH, R. O.; AREGBESOLA, B. S.; ESHETE, M. A.; ABATE, F.; KORUYUCU, M.; SEYMEN, F.; MA, L.; SALAMANCA, J. E.; WEINBERG, S. M.; MORENO, L.; MURRAY, J. C.; MARAZITA, M. L. A multi-ethnic genome-wide association study identifies novel loci for non-syndromic cleft lip with or

without cleft palate on 2p24.2, 17q23 and 19q13. **Human Molecular Genetics**, v. 25, n. 13, p. 2862-2872, 2016.

LIMA, E. P. A.; CARVALHO, A. S.; MENEZES, D. M. V.; ALMEIDA, J. R. V.; JÚNIOR, A. A. G.; ALMEIDA, J. R. B. Ortodontia na atenção multidisciplinar na saúde do paciente fissurado. **Odontol. Clín.-Cient.**, v. 4, n. 4, p. 785 – 788. Recife, 2015.

LIU, Y.P.; XU, L.F.; WANG, Q.; ZHOU, X.L.; ZHOU, J.L.; PAN, C.; ZHANG, J.P.; WU, Q.R.; LI, Y.Q.; XIA, Y.J.; PENG, X.; ZHANG, M.R.; YU, H.M.; XU, L.C. **Identification of susceptibility genes in non-syndromic cleft lip with or without cleft palate using whole-exome sequencing.** *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, p. 763–770, 2015.

MELO, E. M. C. **Fissuras Labiopalatinas:** alterações morfofuncionais e avaliação do tratamento. Dissertação (mestrado em saúde da criança e adolescente) / Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. Recife, 2007.

MONTEIRO, V. H. S. S.; JÚNIOR, W. M. S.; SILVA, P. D.; ALMEIDA, I. F. B.; OLIVEIRA, M. C. Avaliação do conhecimento dos cirurgiões-dentistas e do perfil da assistência bucal prestada na atenção primária à saúde das fissuras orofaciais. **Rev. Ciênc. Méd. Biol.** V. 19, n. 1, p. 37-43, 2020.

MOORE, Keith L.; PERSAUD, T. V. N.; TORCHIA, Mark G. *Embriologia Básica*. 8. ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2012.

MOSSEY, P. A.; LITTLE, J.; MUNGER, R. G., DIXON, M. J.; SHAW, W. C. **Cleft lip and palate.** **Lancet**. v. 374, n. 9703, p. 1773-1785, 2009.

PALHANO, J. S.; A Construção de modelos didáticos com materiais diversificados para o estudo da Embriologia. Os desafios da Escola Pública Paranaense na perspectiva do professor PDE. **Secretaria de Educação.** Governo do Estado. Paraná. Cadernos PDE. v. 1, p. 19, 2014.

PAPALIA, D. E.; OLDS, S. W.; FELDMAN, R. D. *Desenvolvimento humano*. 12. ed. Porto Alegre: **Artmed**, 2016.

PRADO, J. P.; REUS, J. A. B.; SOARES, A. F.; LEMOS, G. C. S. M. Demystifying Labiopalatine Fissure. Id on Line **Rev. Mult. Psic.** v. 12, n. 42, Supl. 1, p. 229-241, 2018.

RAO, A.; AHMED, M. K.; TAUB, P. J.; MAMOUN, J. S. The Correlation between Maternal Exposure to Air Pollution and the Risk of Orofacial Clefts in Infants: a Systematic Review and Meta-Analysis. **J Oral Maxillofac Res.** v.7, n.1, p.1-13, 2016.

RAVICHANDRAN, K.; SHOUKRI, M.; ALJOHAR, A.; SHAZIA, N. S.; AL.T, Y.; JARBA, I. A. Consanguinity and occurrence of cleft lip/palate: a hospital-based registry study in Riyadh. **Am J Med Genet A.** v.158, n.3, p. 541-6, 2012.

RICH, D. Q.; DEMISSIE, K.; LU, S.E.; KAMAT, L.; WARTENBERG, D.; RHOADS, G. G. Ambient air pollutant concentrations during pregnancy and the risk of fetal growth restriction. **J Epidemiol Community Health.** v. 63, n. 6, p. 488-96, 2009.

RODRIGUES, M. R.; COSTA, B.; GOMIDE, M. R.; NEVES, L. T. Fissura completa bilateral: características morfológicas. **Revista de Odontologia da UNESP**. v. 34, n. 2, p. 67-72. São Paulo, 2005.

WU, T.; LIANG, K. Y.; HETMANSKI, J. B.; RUCZINSKI, I.; FALLIN, M. D.; INGERSOLL, R. G.; WANG, H.; HUANG, S.; YE, X.; WU, C. Y. H.; CHEN, P. K.; JABS, E. W.; SHI, B.; REDETT, R.; SCOTT, A. F.; BEATY, T. H. Evidence of gene–environment interaction for the IRF6 gene and maternal multivitamin supplementation in controlling the risk of cleft lip with/without cleft palate. **Human Genetics**, v. 128, n. 4, p. 401–410, 2010.