



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MANUEL PEDRO PACHECO MOREIRA GUEDES

Caracterização demográfica e avaliação de fatores de risco em crianças com fenda lábio-palatina: estudo transversal da Consulta de Fissurados do Hospital Pediátrico de Coimbra - CHUC

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA PEDIÁTRICA

Trabalho realizado sob a orientação de:
DRA. VANDA SOFIA SOUSA MARQUES DA CONCEIÇÃO
PROF. DOUTORA MARIA FRANCELINA DE SOUSA CRUZ LOPES

ABRIL DE 2016

Índice

LISTA DE ABREVIATURAS	1
RESUMO	3
PALAVRAS-CHAVE	4
ABSTRACT	5
KEY-WORDS.....	6
1. INTRODUÇÃO	7
2. MATERIAIS E MÉTODOS	8
3. RESULTADOS	10
4. DISCUSSÃO	21
5. CONCLUSÕES.....	30
6. AGRADECIMENTOS	33
7. BIBLIOGRAFIA	34
8. ANEXOS.....	41

Lista de abreviaturas

CIA – Comunicação interauricular

FL – Fenda labial

FL/P – Fendas lábio-palatinas

FLA – Fenda lábio-alveolar

FLABC – Fenda lábio-alveolar bilateral completa

FLAUC – Fenda lábio-alveolar unilateral completa

FLAUINC – Fenda lábio-alveolar unilateral incompleta

FLBC – Fenda labial bilateral completa

FLBINC – Fenda labial bilateral incompleta

FLP – Fenda labial com fenda palatina

FLPBC – Fenda lábio-palatina bilateral completa

FLPBINC – Fenda lábio-palatina bilateral incompleta

FLPNS – Fenda lábio-palatina não síndrômica

FLPS – Fenda lábio-palatina síndrômica

FLPUC – Fenda lábio-palatina unilateral completa

FLPUINC – Fenda lábio-palatina unilateral incompleta

FLUC – Fenda labial unilateral completa

FLUINC – Fenda labial unilateral incompleta

FP – Fenda palatina

FPBC – Fenda palatina bilateral completa

FPBINC – Fenda palatina bilateral incompleta

FPUC – Fenda palatina unilateral completa

FPUINC – Fenda palatina unilateral incompleta

HP-CHUC – Hospital Pediátrico – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

ORL – Otorrinolaringológica

Resumo

Introdução: As fendas lábio-palatinas (FL/P), dentro do espectro das anomalias congénitas orofaciais, são as anomalias mais frequentes e conhecidas. Estas podem ser divididas em dois grandes grupos: fendas lábio-palatinas sindrómicas (FLPS) e fendas lábio-palatinas não sindrómicas (FLPNS). O objectivo deste trabalho é realizar uma caracterização demográfica e avaliar a exposição a possíveis fatores de risco associados a crianças com FLPNS, seguidas no Hospital Pediátrico - CHUC (HP-CHUC) no período compreendido entre 2004 e 2014.

Materiais e Métodos: Foram consultados os processos clínicos das crianças com diagnóstico de FL/P, seguidas no HP-CHUC entre Janeiro de 2004 a Dezembro de 2014. As variáveis analisadas foram o género, raça, etnia, o tipo de anomalia orofacial, presença ou ausência de síndrome, sequelas pós-operatórias, patologias e alterações congénitas associadas e necessidade de terapia da fala. Foi ainda conduzido um inquérito telefónico às mães dos 178 indivíduos com FLPNS, para avaliar a exposição a fatores de risco para FLPNS.

Resultados: No total 79 (39,5%) indivíduos apresentavam fenda palatina (FP), 68 (34%) fenda labial com fenda palatina (FLP), 43 (21,5%) fenda labial (FL) e 10 (5%) fenda lábio-alveolar (FLA). Do total de casos, 89% correspondiam a FLPNS e 11% a FLPS. A distribuição entre os diferentes tipos e subtipos de FL/P das sequelas pós-operatórias, patologias, necessidade de terapia da fala e alterações congénitas associadas foi bastante heterogénea e, em alguns casos, estatisticamente significativa. A maioria das mães inquiridas apresentava um ou mais fatores de risco para FLPNS. Cinco fatores de risco associaram-se de forma positiva aos diferentes tipos de FL/P: consanguinidade, história familiar, idade igual ou superior a 30 anos, ausência da toma de ácido fólico pré-concepcional e exposição a fumo.

Conclusão: As FL/P são anomalias orofaciais que comportam um desafio quanto ao seu tratamento e seguimento, pela frequência considerável de sequelas pós-operatórias, alterações congênitas e patologias associadas. A sua abordagem, por forma a ser dada a melhor resposta terapêutica possível, deverá por isso ser multidisciplinar. A etiologia da FLPNS é multifatorial e mais esforços deverão ser feitos na identificação dos fatores de risco associados, com vista à implementação de estratégias de prevenção.

Palavras-chave

Fenda lábio-palatina; não sindrômica; complicações associadas; alterações congênitas; fatores de risco; exposição ambiental; estudo epidemiológico

Abstract

Introduction: Cleft lip with or without cleft palate (CL/P) within the spectrum of orofacial congenital anomalies are the most frequent and known anomalies. These can be divided into two major groups: syndromic cleft lip with or without cleft palate (SCL/P) and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate (NSCL/P). The purpose of this paper is to assess demographic characteristics and exposure to potential risk factors associated with children with NSCL/P followed at the Pediatric Hospital - CHUC (HP-CHUC) in the period between 2004 and 2014.

Materials and Methods: We consulted the medical records of children diagnosed with CL/P, followed in HP-CHUC from January 2004 to December 2014. The variables analyzed were gender, race, ethnicity, type of orofacial anomalies, presence or absence of syndrome, post-operative local sequelae, associated pathologies, congenital alterations and need of speech therapy. It was also conducted a telephone survey to mothers of 178 individuals with NSCL/P to assess the exposure to risk factors for NSCL/P.

Results: In total 79 (39.5%) subjects had cleft palate (CP), 68 (34%) cleft lip with cleft palate (CLP), 43 (21.5%) cleft lip (FL) and 10 (5%) cleft lip and alveolar ridge (CLA). Of the total cases, 89% were NSCL/P and 11% SCL/P. The distribution between different types and subtypes of CL/P and post-operative sequelae, pathologies, the need for speech therapy and associated congenital abnormalities was quite heterogeneous and in some cases statistically significant. Most surveyed mothers had one or more risk factors for NSCL/P. Five risk factors were associated positively to the different types of CL/P: consanguinity, family history, maternal age \geq than 30 years, lack of taking pre-conceptional folic acid and exposure to smoke.

Conclusion: CL/P are orofacial anomalies that involve a challenge as to their treatment and follow-up by the considerable frequency of postoperative sequelae, congenital changes and associated pathologies. Their approach in order to be given the best possible therapeutic response should therefore be multidisciplinary. The etiology of NSCL/P is multifactorial and more efforts should be made to identify the risk factors, in order to implement prevention strategies.

Key-words

Cleft lip with or without cleft palate; nonsyndromic; associated complications; congenital alterations; risk factors; environmental exposure; epidemiologic study.

1. Introdução

As fendas lábio-palatinas (FL/P) são uma das anomalias congénitas orofaciais mais frequentes e complexas, com uma prevalência mundial estimada de 7,94 casos por cada 10 000 nados vivos [1]. Em Portugal, a prevalência estimada de FL/P é de 5,5 casos por cada 10 000 nados vivos, para o período compreendido entre 2000-2010, o que é inferior aos valores europeus para o mesmo período (14,7 casos/10 000 nascimentos). Contudo, apesar da evolução anual da FL/P mostrar uma diminuição da prevalência entre os anos 2000 a 2006, esta tendência inverteu-se nos últimos anos, de forma significativa ($p < 0,001$) [2].

A FL/P é etiologicamente distinta da fenda palatina (FP) isolada. O defeito no encerramento do lábio ocorre aproximadamente entre as 4^a-8^a semanas de gestação, como resultado do insucesso da fusão dos processos frontonasais com um ou ambos os processos maxilares. Os processos frontonasais formam o palato primário e, por conseguinte, um encerramento defeituoso do lábio poderá levar a uma fenda palatina anterior. Uma fenda palatina isolada resulta do insucesso de fusão dos processos palatinos entre si e o vômer, que formam o palato secundário. Consequentemente, uma falha de fusão a este nível (que ocorre aproximadamente entre as 6^a-12^a semanas) condicionará uma fenda palatina posterior [3-4].

Estas anomalias apresentam repercussões importantes na deglutição, fonética, audição e estética, condicionando problemas de saúde e integração social, que representam um verdadeiro desafio à equipa multidisciplinar envolvida na sua abordagem, tratamento e seguimento (cirurgia pediátrica, cirurgia plástica, cirurgia maxilo-facial, otorrinolaringologia, estomatologia, ortodontia, terapia da fala, entre outros). Mais, a criança portadora de FL/P tende a necessitar durante toda a sua infância (e início da idade adulta) de acompanhamento médico diferenciado, quer pela maior morbimortalidade que apresenta face a indivíduos não afetados, quer pela grande taxa de comorbilidades associadas e/ou alterações congénitas [5].

As FL/P podem-se dividir genericamente em dois grandes grupos: fenda lábio-palatina síndrômica (FLPS) e fenda lábio-palatina não síndrômica (FLPNS). A patogenia da FLPNS é complexa, resultando consensualmente de uma interação entre fatores genéticos e ambientais [6,7]. Estudos recentes têm demonstrado uma vasta plêiade de fatores de risco para o desenvolvimento de FL/P: uso de anticonvulsivantes, antidepressivos/antipsicóticos e imunossuppressores [8-10], consumo de tabaco, álcool e drogas recreativas[10-13], exposição a pesticidas [4,15], proximidade a certos tipos de indústrias [16] e a cabos de alta tensão [17], desenvolvimento de febre ou diabetes durante o início da gestação [18-21] e o baixo consumo de ácido fólico na fase pré-concepcional e no 1º trimestre de gravidez [22,23].

Dada a etiologia multifatorial da FLPNS, tem existido um interesse crescente na investigação de formas potenciais da sua prevenção. Esta, tendo em conta o anteriormente exposto, poderá alavancar-se em dois grandes pilares: a evicção dos fatores de risco ambientais ou a introdução de medidas terapêuticas profiláticas, como a fortificação de produtos alimentares com ácido fólico ou suplementação com complexos vitamínicos [24-29].

O objetivo deste trabalho é o de realizar uma caracterização demográfica e avaliar a exposição a possíveis fatores de risco associados a crianças com FLPNS, seguidas na consulta de fissurados do Hospital Pediátrico – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (HP-CHUC) no período compreendido entre 2004 e 2014.

2. Materiais e Métodos

Realizou-se um estudo transversal, por meio de elementos existentes no processo clínico das crianças com diagnóstico de FL/P, seguidas na consulta de fissurados do HP-CHUC, no período compreendido entre Janeiro de 2004 a Dezembro de 2014, com seguimento mínimo de 1 ano e máximo de 10 anos. Este estudo foi aprovado pela Faculdade

de Medicina da Universidade de Coimbra. Foram identificados 202 indivíduos, sendo 2 eliminados por estarem erradamente codificados como FL/P, obtendo-se uma amostra final de 200 indivíduos, dos quais 22 eram casos de FLPS e 178 de FLPNS. As variáveis analisadas foram o género, raça, etnia, o tipo de anomalia orofacial, presença ou ausência de síndrome, sequelas pós-operatórias, patologias e alterações congénitas associadas e necessidade de terapia da fala. As FL/P foram classificadas e agrupadas tendo em conta uma classificação anatómico-descritiva e segundo a nomenclatura mais amplamente utilizada nos processos clínicos (ICD-10 – International Classification of Diseases, 10th Revision) [30]. As proporções foram comparadas usando o teste exato de Fisher. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando $p < 0,05$. Foi ainda conduzido um estudo epidemiológico transversal sob a forma de inquérito telefónico às mães dos 178 indivíduos com FLPNS, com o objetivo de avaliar a possível exposição a fatores de risco que conduzam ao desenvolvimento de FLPNS (ver Anexo). Não foi possível o contacto com 52 mães, tendo sido obtidos 126 inquéritos válidos. Após a obtenção do consentimento informado, as mães foram submetidas a um inquérito, formulado com base em investigação prévia sobre possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de FL/P e em características regionais específicas (uso comum de lareiras e braseiras, por exemplo) [8-23]. As questões do inquérito foram agrupadas em 5 grandes categorias (ver Anexo). O período de exposição focou-se essencialmente no 1º trimestre de gravidez, visto ser este o período crítico para o desenvolvimento de FL/P [3,4,17]. As respostas das mães foram registadas como dados dicotómicos (Sim/Não). Os inquéritos foram todos conduzidos pelo mesmo investigador e usando sempre a mesma estratégia de entrevista. Sempre que uma resposta definitiva (do tipo Sim/Não) não pudesse ser obtida, baseada na memória da entrevistada, não foi registada qualquer resposta, de forma a eliminar vieses. Toda a análise estatística foi realizada com o software SPSS, versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL,USA).

3. Resultados

Análise demográfica da amostra

A nossa análise incidiu sobre uma amostra de 200 indivíduos. A sua distribuição quanto ao género, raça, etnia e tipo de FL/P está representada na tabela 1. Dentro das FLPS encontramos 13 síndromes distintos: S. Pierre Robin (n=9), S. DiGeorge (n=3) e um caso de cada um dos seguintes síndromes: S. Prader-Willi, S. Oculo-Facio-Cardio-Dental, S. Treacher Collin, Osteopatia Estriada Congénita com Esclerose Craniana, S. Smith-Lemli-Opitz, S. Kabuki, S. Branquio-Oto-Renal, S. Stickler tipo 1, S. Adams-Oliver, S. Polimalformativo e S. Van der Woude.

Tabela 1. Resultados da distribuição da amostra por género, raça, etnia e tipo de fenda lábio-palatina quanto à etiologia.

		n (%)
Género	Masculino	123 (61,5)
	Feminino	77 (38,5)
Raça	Caucasiana	194 (97)
	Negra	5 (2,5)
	Asiática	1 (0,5)
Etnia	Cigana	6 (3)
FL/P	Não Síndrómica	178 (89)
	Síndrómica	22 (11)

Legenda: n – frequência; % - percentagem; FL/P – fenda lábio-palatina

A distribuição dos diferentes tipos de FL/P e dos seus subtipos (dentro de cada grupo de fendas e na globalidade da amostra), podem ser observados na tabela 2.

De entre os 39 indivíduos com fenda labial (FL) unilaterais (90,7%), 66,7% das fendas ocorreram do lado esquerdo (n=26) e 33,3% do lado direito (n=13). Entre os 9 indivíduos com fendas lábio-alveolares (FLA) unilaterais (90%), 77,8% das fendas ocorreram no lado

esquerdo (n=7). Já entre os indivíduos com FP, a maioria (88,6%) apresentava fendas bilaterais e, nos 9 que apresentavam fendas unilaterais (11,4%), o lado esquerdo foi acometido em 77,8% dos casos (n=7). No que diz respeito aos indivíduos com fenda lábio-palatina (FLP), a maioria (60,3%) apresentavam fendas unilaterais (n=41), ocorrendo estas no lado esquerdo em 55% dos casos.

Tabela 2. Resultados, segundo a classificação ICD-10, quanto ao tipo e subtipo de fendas.

Grupos	n	Prevalência no grupo (%)	Prevalência no total (%)
Grupo I – Fenda labial			
Unilateral completa	7	16,3	3,5
Unilateral incompleta	32	74,4	16
Bilateral completa	2	4,65	1
Bilateral incompleta	2	4,65	1
Total	43	100	21,5
Grupo II – Fenda lábio-alveolar			
Unilateral completa	3	30	1,5
Unilateral incompleta	6	60	3
Bilateral completa	1	10	0,5
Bilateral incompleta	0	0	0
Total	10	100	5
Grupo III – Fenda palatina			
Unilateral completa	1	1,3	0,5
Unilateral incompleta	8	10,1	4
Bilateral completa	18	22,8	9
Bilateral incompleta	52	65,8	26
Total	79	100	39,5
Grupo IV – Fenda lábio-palatina			
Unilateral completa	37	54,4	18,5
Unilateral incompleta	4	5,9	2
Bilateral completa	19	27,9	9,5
Bilateral incompleta	8	11,8	4
Total	68	100	34

Legenda: n – frequência; % - percentagem

A tabela 3 representa a associação entre os quatro grandes tipos de fenda (FL, FLA, FP, FLP) e o género, presença de fenda síndrômica, presença de sequelas pós-operatórias (de lábio/tecidos moles e palato), necessidade de terapia da fala, presença de patologia otorrinolaringológica (ORL) e presença de alterações congénitas.

Tabela 3. Resultados da associação entre os tipos de fenda e gênero, presença de fenda sindrômica, presença de sequelas pós-operatórias (de lábio/tecidos moles e palato), necessidade de terapia da fala, presença de patologia ORL e presença de alterações congênitas.

		FL (%)	FLA (%)	FP (%)	FLP (%)	p
Gênero						
	Masculino	32 (74,4)	9 (90)	36 (45,6)	46 (67,6)	0,001
	Feminino	11 (25,6)	1 (10)	43 (54,4)	22 (32,4)	
Fenda sindrômica						
	Sim	0 (0)	0 (0)	20 (25,3)	2 (2,9)	<0,001
	Não	43 (100)	10 (100)	59 (74,7)	66 (97,1)	
Sequelas pós-operatórias						
	Sim	26 (60,5)	6 (60)	31 (39,2)	43 (63,2)	0,012
	Não	17 (39,5)	4 (40)	48 (60,8)	25 (36,8)	
lábio/tecidos moles						
	Sim	26 (60,5)	6 (60)	0 (0)	32 (47,1)	<0,001
	Não	17 (39,5)	4 (40)	79 (100)	36 (52,9)	
palato						
	Sim	0 (0)	0 (0)	31 (39,2)	33 (48,5)	<0,001
	Não	43 (100)	10 (100)	48 (60,8)	35 (51,5)	
Terapia da fala						
	Sim	3 (7)	3 (30)	66 (83,5)	43 (63,2)	<0,001
	Não	40 (93)	7 (70)	13 (16,5)	25 (36,8)	
Patologia ORL						
	Sim	5 (11,6)	3 (30)	39 (49,4)	33 (48,5)	<0,001
	Não	38 (88,4)	7 (70)	40 (50,6)	35 (51,5)	
Alterações congênitas						
	Sim	12 (27,9)	5 (50)	40 (50,6)	26 (38,2)	0,084
	Não	31 (72,1)	5 (50)	39 (49,4)	42 (61,8)	
cardíacas						
	Sim	4 (9,3)	2 (20)	15 (19)	5 (7,4)	0,126
	Não	39 (90,7)	8 (80)	64 (81)	63 (92,6)	
urogenitais						
	Sim	0 (0)	1 (10)	6 (7,6)	3 (4,4)	0,173
	Não	43 (100)	9 (90)	73 (92,4)	65 (95,6)	
aparelho respiratório						
	Sim	0 (0)	0 (0)	3 (3,8)	0 (0)	0,157
	Não	43 (100)	10 (100)	76 (96,2)	68 (100)	
crânio-encefálicas/face						
	Sim	4 (9,3)	2 (20)	19 (24,1)	7 (10,3)	0,066
	Não	39 (90,7)	8 (80)	60 (75,9)	61 (89,7)	
dentárias/cavidade oral						
	Sim	4 (9,3)	0 (0)	7 (8,9)	10 (14,7)	0,559
	Não	39 (90,7)	10 (100)	72 (91,1)	58 (85,3)	
oculares						
	Sim	1 (2,3)	0 (0)	3 (3,8)	2 (2,9)	1,000
	Não	42 (97,7)	10 (100)	76 (96,2)	66 (97,1)	
músculo-esqueléticas						
	Sim	2 (4,7)	0 (0)	11 (13,9)	1 (1,5)	0,042
	Não	41 (95,3)	10 (100)	68 (86,1)	67 (98,5)	
outras						
	Sim	1 (2,3)	1 (10)	8 (10,1)	2 (2,9)	0,169
	Não	42 (97,7)	9 (90)	71 (89,9)	66 (97,1)	

Legenda: FL – fenda labial; FLA – fenda lábio-alveolar; FP – fenda palatina; FLP – fenda labial com fenda palatina; % - percentagem; ORL – otorrinolaringológica

Quanto ao gênero, verificamos que as FP apresentaram uma maior proporção de indivíduos do sexo feminino (54,4%), enquanto o sexo masculino foi mais prevalente nas FL,

FLA e FLP (25,6%, 10% e 32,4%, respectivamente) ($p=0,001$). Nos indivíduos com FP também encontramos uma maior proporção de fenda sindrômica (25,3%), quando comparada com as FLP, FLA, FL ($p<0,001$).

No conjunto dos dois tipos de sequelas pós-operatórias (lábio/tecidos moles e palato) que afetaram a nossa amostra, existiu uma maior proporção de indivíduos com FLP (63,2%), seguindo-se os indivíduos com FL, FLA e FP, sendo estas diferenças estatisticamente significativas ($p=0,012$). No total da amostra, 53% dos indivíduos exibiram pelo menos uma ou mais das 13 sequelas reportadas.

Se consideradas individualmente, as sequelas pós-operatórias de lábio/tecidos moles afetaram predominantemente indivíduos com FL (60,5%), seguindo-se os com FLA e FLP. ($p<0,001$). No total da amostra, este tipo de sequela afetou 64 indivíduos (32%), sendo o entalhe cutâneo-mucoso (52,9%) a mais frequente. Já as sequelas pós-operatórias de palato atingiram mais os indivíduos com FLP (48,5%), seguindo-se os indivíduos com FP ($p<0,001$). Este tipo de sequela também atingiu 64 indivíduos (32%), sendo a fístula (67,2%) a mais frequente.

Relativamente ao seguimento por terapia da fala, verificou-se uma maior proporção de indivíduos com FP (83,5%), seguindo-se os com FLP, FLA e FL ($p<0,001$). Do total da amostra, 57,5% dos indivíduos tiveram necessidade de terapia da fala.

Quanto à patologia ORL, os mais atingidos foram os indivíduos com FP (49,4%), seguindo-se os com FLP, FLA e FL ($p<0,001$). Do total da amostra, 80 indivíduos (40%) exibiram uma ou mais patologias do foro otorrinolaringológico, sendo a otite (81,1%) a mais frequente.

No que concerne às alterações congénitas no seu todo, não foram encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os diferentes tipos de fenda, exceto para as

alterações congénitas músculo-esqueléticas. Estas afetaram mais indivíduos com FP (12,7%), seguindo-se indivíduos com FL, FLP e FLA ($p=0,042$). Do total da amostra, 41,5% dos indivíduos exibiram uma ou mais das 57 alterações presentes.

De entre os quatro tipos de alterações cardíacas encontradas, a comunicação interauricular (CIA) (61,5%) foi a mais frequente, sendo que 26 indivíduos (13%) foram afetados por uma ou mais alterações deste grupo de patologias.

Dos seis tipos de alterações urogenitais presentes num total de 10 indivíduos, a criptorquidia (45,5%) foi a mais frequente.

As alterações do sistema respiratório afetaram 3 indivíduos no total da amostra (1,5%), existindo apenas duas alterações presentes: traqueomalácia ($n=1$), laringomalácia ($n=2$).

Relativamente às alterações crânio-encefálicas/face, foram encontradas em 32 indivíduos (16%), sendo que as duas mais frequentes de entre as 15 alterações incluídas neste grupo foram a protusão da pré-maxila (25%) e a micrognatia (25%).

Quanto às alterações dentárias/cavidade oral, verificamos que 10,5% (21 indivíduos) exibiam uma ou mais alterações, sendo a mais frequente o atraso na erupção dentária (43,5%).

Encontramos no total da amostra 6 indivíduos (3%) com alterações oculares, sendo a patologia mais frequente o glaucoma e a catarata (33,3% e 33,3%, respetivamente).

Nos casos em que se verificaram alterações músculo-esqueléticas ($n=14$), a mais prevalente foi o *talipes equinovarus* (38,5%).

Entre os indivíduos com outras alterações congénitas (6%), a alteração mais frequente foi a hérnia inguinal (83,3%).

Analisando os dois primeiros grupos de fendas (FL e FLA) e os seus diferentes subtipos, em relação às mesmas variáveis pesquisadas na tabela 3, não encontramos diferenças estatisticamente significativas (tabelas 4 e 5).

Tabela 4. Resultados da associação entre os subtipo de fenda dos grupos I e II (FL e FLA) e o gênero, presença de fenda síndrome, sequelas pós-operatórias (de lábio/tecidos moles e palato), necessidade de terapia da fala e presença de patologia ORL.

		FLUC (%)	FLUINC (%)	FLBC (%)	FLBINC (%)	p	FLAUC (%)	FLAUINC (%)	FLABC (%)	p
Gênero	Masc.	6 (85,7)	24 (75)	1 (50)	1 (50)	0,465	3 (100)	5 (83,3)	1 (100)	1,000
	Fem.	1 (14,3)	8 (25)	1 (50)	1 (50)		0 (0)	1 (16,7)	0 (0)	
Fissura síndrome	Sim	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na	0(0)	0 (0)	0 (0)	na
	Não	7 (100)	32 (100)	2 (100)	2 (100)		3 (100)	6 (100)	1 (100)	
Sequelas pós-operatórias	Sim	5 (71,4)	20 (62,5)	0 (0)	1 (50)	0,401	2 (66,6)	5 (83,3)	0 (0)	0,458
	Não	2 (28,6)	12 (37,5)	2 (100)	1 (50)		1 (33,7)	1 (16,7)	1 (100)	
lábio/tecidos moles	Sim	5 (71,4)	20 (62,5)	0 (0)	1 (50)	0,401	2 (66,6)	5 (83,3)	0 (0)	0,458
	Não	2 (28,6)	12 (37,5)	2 (100)	1 (50)		1 (33,7)	1 (16,7)	1 (100)	
palato	Sim	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
	Não	7 (100)	32 (100)	2 (100)	2 (100)		3 (100)	6 (100)	1 (100)	
Terapia da fala	Sim	1 (14,3)	2 (6,3)	0 (0)	0 (0)	0,598	1 (33,3)	1 (16,7)	1 (100)	0,458
	Não	6 (85,7)	30 (93,7)	2 (100)	2 (100)		2 (66,7)	5 (83,3)	0 (0)	
Patologia ORL	Sim	0 (0)	4 (12,5)	0 (0)	1 (50)	0,421	0 (0)	2 (33,3)	1 (100)	0,158
	Não	7 (100)	28 (87,5)	2 (100)	1 (50)		3 (100)	4 (66,7)	0 (0)	

Legenda: FLUC - fenda labial unilateral completa; FLUINC - fenda labial unilateral incompleta; FLBC - fenda labial bilateral completa; FLBINC - fenda labial bilateral incompleta; FLAUC - fenda lábio-alveolar unilateral completa; FLAUINC - fenda lábio-alveolar unilateral incompleta; FLABC - fenda lábio-alveolar bilateral completa; Masc. - masculino; Fem. - feminino; ORL – otorrinolaringológica; % - percentagem; na – não aplicável

Tabela 5. Resultados da associação entre os subtipos de fenda dos grupos I e II (FL e FLA) e as diferentes alterações congênitas encontradas.

		FLUC (%)	FLUINC (%)	FLBC (%)	FLBINC (%)	p	FLAUC (%)	FLAUINC (%)	FLABC (%)	p
Alterações congênitas	Sim	3 (42,9)	7 (21,9)	1 (50)	1 (50)	0,313	3 (100)	2 (33,3)	0 (0)	0,167
	Não	4 (57,1)	25 (78,1)	1 (50)	1 (50)		0 (0)	4 (66,7)	1 (100)	
cardíacas	Sim	0 (0)	4 (12,5)	0 (0)	0 (0)	1,000	1 (33,3)	1 (16,7)	0 (0)	1,000
	Não	7 (100)	28 (87,5)	2 (100)	2 (100)		2 (66,7)	5 (83,3)	1 (100)	
urogenitais	Sim	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na	0 (0)	1 (16,7)	0 (0)	1,000
	Não	7 (100)	32 (100)	2 (100)	2 (100)		3 (100)	5 (83,3)	1 (100)	
aparelho respiratório	Sim	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
	Não	7 (100)	32 (100)	2 (100)	2 (100)		3 (100)	6 (100)	1 (100)	
crânio-encefálicas/face	Sim	2 (28,6)	1 (3,1)	1 (50)	0 (0)	0,053	1 (33,3)	1 (16,7)	0 (0)	1,000
	Não	5 (71,4)	31 (96,9)	1 (50)	2 (100)		2 (66,7)	5 (83,3)	1 (100)	
dentárias/cavidade oral	Sim	1 (14,3)	2 (6,3)	0 (0)	1 (50)	0,182	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
	Não	6 (85,7)	30 (93,7)	2 (100)	1 (50)		3 (100)	6 (100)	1 (100)	
oculares	Sim	1 (14,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,256	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
	Não	6 (85,7)	32 (100)	2 (100)	2 (100)		3 (100)	6 (100)	1 (100)	
músculo-esqueléticas	Sim	0 (0)	2 (6,3)	0 (0)	0 (0)	1,000	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
	Não	7 (100)	30 (93,7)	2 (100)	2 (100)		3 (100)	6 (100)	1 (100)	
outras	Sim	0 (0)	1 (3,1)	0 (0)	0 (0)	1,000	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	0,400
	Não	7 (100)	31 (96,9)	2 (100)	2 (100)		2 (66,7)	6 (100)	1 (100)	

Legenda: FLUC - fenda labial unilateral completa; FLUINC - fenda labial unilateral incompleta; FLBC - fenda labial bilateral completa; FLBINC - fenda labial bilateral incompleta; FLAUC - fenda lábio-alveolar unilateral completa; FLAUINC - fenda lábio-alveolar unilateral incompleta; FLABC - fenda lábio-alveolar bilateral completa; Masc. - masculino; Fem. – feminino; % - percentagem; na – não aplicável

Já em relação aos restantes tipos de fenda (FP e FLP) e seus subgrupos, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas, nomeadamente no que respeita à FLP e sua relação com sequelas pós-operatórias e alterações congénitas. Assim, quanto às sequelas

pós-operatórias no seu todo, existiu uma maior proporção de indivíduos com fenda lábio-palatina unilateral completa (FLPUC) (78,4%), seguindo-se os indivíduos com fenda lábio-palatina unilateral incompleta (FLPUINC), fenda lábio-palatina bilateral completa (FLPBC) e fenda lábio palatina bilateral incompleta (FLPBINC) ($p=0,002$). Quando consideradas individualmente, as sequelas pós-operatórias de lábio/tecidos moles afetaram uma maior proporção de indivíduos com FLPUINC (75%), seguindo-se os indivíduos com FLPUC e FLPBC ($p<0,001$). De modo semelhante, as sequelas pós-operatórias de palato atingiram mais os indivíduos com FLPUC (64,9%), seguindo-se os indivíduos com FLPBC e FLPBINC ($p=0,005$) (tabela 6).

Tabela 6. Resultados da associação entre os subtipos de fenda dos grupos III e IV (FP e FLP) e o género, presença de fenda síndrômica, sequelas pós-operatórias (de lábio/tecidos moles e palato), necessidade de terapia da fala e presença de patologia ORL.

		FPUC (%)	FLPUINC (%)	FPBC (%)	FLPBINC (%)	p	FLPUC (%)	FLPUINC (%)	FLPBC (%)	FLPBINC (%)	p
Género	Masc.	1 (100)	3 (37,5)	8 (44,4)	24 (46,2)	0,825	26 (70,3)	3 (75)	13 (68,4)	4 (50)	0,740
	Fem.	0 (0)	5 (62,5)	10 (55,6)	28 (53,8)		11 (29,7)	1 (25)	6 (31,6)	4 (50)	
Fissura Síndrômica	Sim	0 (0)	2 (25)	7 (38,9)	11 (21,2)	0,505	1 (2,7)	0 (0)	1 (5,3)	0 (0)	1,000
	Não	1 (100)	6 (75)	11 (61,1)	41 (78,8)		36 (97,3)	4 (100)	18 (94,7)	8 (100)	
Sequelas pós-operatórias	Sim	0 (0)	2 (25)	9 (50)	20 (38,5)	0,638	29 (78,4)	3 (75)	10 (52,6)	1 (12,5)	0,002
	Não	1 (100)	6 (75)	9 (50)	32 (61,5)		8 (21,6)	1 (25)	9 (73,6)	7 (87,5)	
lábio/tecidos moles	Sim	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na	24 (64,9)	3 (75)	5 (26,3)	0 (0)	<0,001
	Não	1 (100)	8 (100)	18 (100)	52 (100)		13 (35,1)	1 (25)	14 (73,7)	8 (100)	
palato	Sim	0 (0)	2 (25)	9 (50)	19 (36,5)	0,570	24 (64,9)	0 (0)	8 (42,1)	1 (12,5)	0,005
	Não	1 (100)	6 (75)	9 (50)	33 (63,5)		13 (35,1)	4 (100)	11 (57,9)	7 (87,5)	
Terapia da fala	Sim	1 (100)	8 (100)	15 (83,3)	42 (80,8)	0,641	22 (59,5)	2 (50)	13 (68,4)	6 (75)	0,755
	Não	0 (0)	0 (0)	3 (16,7)	10 (19,2)		15 (40,5)	2 (50)	6 (31,6)	2 (25)	
Patologia ORL	Sim	1 (100)	5 (62,5)	7 (38,8)	26 (50,0)	0,532	20 (54,1)	2 (50)	10 (52,6)	1 (12,5)	0,182
	Não	0 (0)	3 (37,5)	11 (61,2)	26 (50,0)		17 (45,9)	2 (50)	9 (47,4)	7 (87,5)	

Legenda: FPUC - fenda palatina unilateral completa; FLPUINC - fenda palatina unilateral incompleta; FPBC - fenda palatina bilateral completa; FLPBINC - fenda palatina bilateral incompleta; FLPUC - fenda lábio-palatina unilateral completa; FLPUINC - fenda lábio-palatina unilateral incompleta; FLPBC - fenda lábio-palatina bilateral completa; FLPBINC - fenda lábio-palatina bilateral incompleta; Masc. - masculino; Fem. - feminino; ORL – otorrinolaringológica; % - percentagem; na – não aplicável

Em relação às alterações congénitas, verificou-se uma maior associação a indivíduos com FLPBC (63,2%), seguindo-se os indivíduos com FLPBC, FLPUINC e FLPUC, sendo estas diferenças estatisticamente significativas ($p=0,012$). No caso particular das alterações crânio-encefálicas/face, também foram afetados em maior proporção indivíduos com FLPBC (31,6%), seguindo-se os indivíduos com FLPBINC ($p=0,003$) (tabela 7).

Tabela 7. Resultados da associação entre os subtipos de fenda dos grupos III e IV (FP e FLP) e as diferentes alterações congênicas encontradas.

		FPUC (%)	FPUINC (%)	FPBC (%)	FPBINC (%)	p	FLPUC (%)	FLPUINC (%)	FLPBC (%)	FLPBINC (%)	p
Alterações congênicas	Sim	1 (100)	4 (50,0)	12 (66,7)	23 (44,2)	0,278	8 (21,6)	2 (50)	12 (63,2)	4 (50)	0,012
	Não	0 (0)	4 (50,0)	6 (33,3)	29 (55,8)		29 (78,4)	2 (50)	7 (36,8)	4 (50)	
cardíacas	Sim	1 (100)	1 (12,5)	5 (27,8)	8 (15,4)	0,170	2 (5,4)	0 (0)	2 (10,5)	1 (12,5)	0,639
	Não	0 (0)	7 (87,5)	13 (72,2)	44 (84,6)		35 (95,6)	4 (100)	17 (89,5)	7 (87,5)	
urogenitais	Sim	0 (0)	1 (12,5)	1 (5,6)	4 (7,7)	0,683	1 (2,7)	0 (0)	1 (5,3)	1 (12,5)	0,466
	Não	1 (100)	7 (87,5)	17 (94,4)	48 (92,3)		36 (97,3)	4 (100)	18 (94,7)	7 (87,5)	
aparelho respiratório	Sim	0 (0)	0 (0)	1 (5,6)	3 (5,8)	1,000	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
	Não	1 (100)	8 (100)	17 (94,4)	49 (94,2)		37 (100)	4 (100)	19 (100)	8 (100)	
crânio-encefálicas/face	Sim	0 (0)	3 (37,5)	7 (38,9)	9 (18)	0,156	0 (0)	0 (0)	6 (31,6)	1 (12,5)	0,003
	Não	1 (100)	5 (62,5)	11 (61,1)	43 (82)		37 (100)	4 (100)	13 (68,4)	7 (87,5)	
dentárias/cavidade oral	Sim	0 (0)	0 (0)	2 (11,1)	5 (9,6)	1,000	4 (10,8)	2 (50)	3 (15,8)	1 (12,5)	0,235
	Não	1 (100)	8 (100)	16 (88,9)	47 (90,4)		33 (89,2)	2 (50)	16 (84,2)	7 (87,5)	
oculares	Sim	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (5,8)	0,698	0 (0)	0 (0)	2 (10,5)	0 (0)	0,269
	Não	1 (100)	8 (100)	18 (100)	49 (94,2)		37 (100)	4 (100)	17 (89,5)	8 (100)	
músculo-esqueléticas	Sim	1 (100)	1 (12,5)	3 (16,7)	5 (9,6)	0,127	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)	0,176
	Não	0 (0)	7 (87,5)	15 (83,3)	47 (90,4)		37 (100)	4 (100)	19 (100)	7 (87,5)	
outras	Sim	1 (100)	0 (0)	2 (11,1)	5 (9,6)	0,147	1 (2,7)	0 (0)	1 (5,3)	0 (0)	1,000
	Não	0 (0)	8 (100)	16 (88,9)	47 (90,4)		36 (97,3)	4 (100)	18 (94,7)	8 (100)	

Legenda: FPUC - fenda palatina unilateral completa; FPUINC - fenda palatina unilateral incompleta; FPBC - fenda palatina bilateral completa; FPBINC - fenda palatina bilateral incompleta; FLPUC - fenda lábio-palatina unilateral completa; FLPUINC - fenda lábio-palatina unilateral incompleta; FLPBC - fenda lábio-palatina bilateral completa; FLPBINC - fenda lábio-palatina bilateral incompleta; Masc. - masculino; Fem. - feminino; % - percentagem; na - não aplicável

Análise dos fatores de risco para FLPNS

Do questionário telefónico realizado com vista a avaliar a exposição a possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de FLPNS e sua associação com os diferentes tipos de FL/P, resultaram 126 inquéritos válidos, sendo que destes, 76 correspondiam a indivíduos do sexo masculino (60,3%) e 50 ao sexo feminino (39,7%). Destes indivíduos, 96,8% eram de raça caucasiana, 3,2% de raça negra, sendo que 4% pertenciam à etnia cigana.

No que respeita aos fatores de risco da categoria I, 74,6% das inquiridas apresentaram um ou mais possíveis fatores de risco para FL/P. Verificou-se a presença de consanguinidade em 9,5% dos casos, história familiar de FL/P em 38,9% e 55,6% das FLPNS ocorreram em idade materna \geq 30 anos. Do total de FL/P, apenas 3,2% ocorreram em gravidez gemelar.

Considerando os fatores de risco da categoria II, 84,9% das inquiridas apresentaram um ou mais possíveis fatores de risco para FL/P. Apenas 23,8% tomou ácido fólico no período pré-concepcional, enquanto que 81,7% o fizeram durante o 1º trimestre. Dos fármacos

questionados, três foram reportados como tendo sido consumidos durante o 1º trimestre de gravidez: antipsicótico (n=1), corticosteróide (n=1) e antiepilético (n=1). Apenas 22,2% afirmaram ter tido febre durante o 1º trimestre de gravidez. Quanto a história de diabetes ou diabetes gestacional, ocorreram respetivamente em 4% e 6,3% dos casos.

Entre os fatores de risco da categoria III, 20,6% das inquiridas apresentaram um ou mais possíveis fatores de risco para FL/P. No que respeita aos hábitos tabágicos antes e durante a gravidez, uma percentagem significativa respondeu afirmativamente (14,3% e 11,9%, respetivamente). Ainda em número considerável, 7,9% consumiram álcool antes da gravidez e 6,3% durante o 1º trimestre. Não encontramos respostas positivas quanto ao consumo de drogas em nenhum período da gravidez.

Dos fatores de risco da categoria IV, 92,1% das inquiridas apresentaram um ou mais possíveis fatores de risco para FL/P. Em relação à proximidade residencial a indústrias, 46,8% respondeu afirmativamente. Mais de metade (54%) afirmou residir nas proximidades de cabos de alta tensão. Perto de um quarto (22,2%) afirmou ter tido uma possível exposição a pesticidas, enquanto que 61,9% declarou ter estado exposta a fumo durante o 1º trimestre de gravidez.

No que respeita aos fatores de risco da categoria V, 55,6% das inquiridas apresentaram um ou mais possíveis fatores de risco para FL/P. Quando questionadas, 46,8% referiram um possível contacto com chumbo. Uma percentagem menor afirmou ter tido um possível contacto com vanádio e cádmio (37,3% e 31%, respetivamente).

A tabela 8 representa a associação entre os quatro grandes tipos de fenda (FL, FLA, FP, FLP) e os diferentes fatores de risco a que estiveram expostas de forma prolongada as mães cujos filhos desenvolveram FLPNS.

Tabela 8 - Resultados da associação entre os tipos de fenda e os possíveis fatores de risco a que estiveram expostas as mães cujos filhos desenvolveram FLPNS.

Fatores de risco		FL (%)	FLA (%)	FP (%)	FLP (%)	p
Categoria I – Dados demográficos						
Consanguinidade	Sim	2 (6,9)	0 (0)	1 (2,1)	9 (19,6)	0,030
	Não	27 (93,1)	4 (100)	46 (97,9)	37 (80,4)	
História familiar FL/P	Sim	9 (31)	4 (100)	11 (23,4)	25 (54,3)	0,001
	Não	20 (69)	0 (0)	36 (76,6)	21 (45,7)	
Idade materna ≤ 19	Sim	2 (6,9)	0 (0)	0 (0)	3 (6,5)	0,270
	Não	27 (93,1)	4 (100)	47 (100)	43 (93,5)	
Idade materna 20-29	Sim	13 (44,8)	1 (25)	14 (29,8)	23 (50)	0,193
	Não	16 (55,2)	3 (75)	33 (70,2)	23 (50)	
Idade materna ≥ 30	Sim	14 (48,3)	3 (75)	33 (70,2)	20 (43,5)	0,037
	Não	15 (51,7)	1 (25)	14 (29,8)	26 (56,5)	
Gravidez gemelar	Sim	1 (3,4)	0 (0)	1 (2,1)	2 (4,3)	0,856
	Não	28 (96,6)	4 (100)	46 (97,9)	44 (95,7)	
Categoria II – Medicação/Doenças						
Ø Ác. Fólico pré-concepção	Sim	25 (86,2)	2 (50)	30 (63,8)	39 (84,8)	0,026
	Não	4 (13,8)	2 (50)	17 (36,2)	7 (15,2)	
Ø Ác. Fólico 1º Trimestre	Sim	9 (31)	0 (0)	6 (12,8)	8 (17,4)	0,199
	Não	20 (69)	4 (100)	41 (87,2)	38 (82,6)	
Antiepiléticos	Sim	0 (0)	0 (0)	1 (2,1)	0 (0)	1,000
	Não	29 (100)	4 (100)	46 (97,9)	46 (100)	
Antipsicóticos	Sim	0 (0)	0 (0)	1 (2,1)	0 (0)	1,000
	Não	29 (100)	4 (100)	46 (97,9)	46 (100)	
Corticosteróides	Sim	0 (0)	0 (0)	1 (2,1)	0 (0)	1,000
	Não	29 (100)	4 (100)	46 (97,9)	46 (100)	
Anti-reumáticos	Sim	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
	Não	29 (100)	4 (100)	47 (100)	46 (100)	
Febre 1º Trimestre	Sim	6 (20,7)	0 (0)	10 (21,3)	12 (26,0)	0,808
	Não	23 (79,3)	4 (100)	37 (78,7)	34 (74,0)	
Diabetes pré-gestacional	Sim	2 (6,9)	0 (0)	1 (2,1)	2 (4,3)	0,611
	Não	27 (93,1)	4 (100)	46 (97,9)	44 (95,7)	
Diabetes gestacional	Sim	2 (6,9)	0 (0)	4 (8,5)	2 (4,3)	0,797
	Não	27 (93,1)	4 (100)	43 (91,5)	44 (95,7)	
Categoria III – Hábitos						
Tabaco pré-concepção	Sim	4 (13,8)	1 (25)	4 (8,5)	9 (19,6)	0,308
	Não	25 (86,2)	3 (75)	43 (91,5)	37 (80,4)	
Tabaco durante o 1º Trimestre	Sim	3 (10,3)	0 (0)	4 (8,5)	8 (17,4)	0,586
	Não	26 (89,7)	4 (100)	43 (93,4)	38 (82,6)	
Álcool pré-concepção	Sim	2 (6,9)	0 (0)	3 (6,6)	5 (10,9)	0,788
	Não	27 (93,1)	4 (100)	44 (95,7)	41 (89,1)	
Álcool durante o 1º Trimestre	Sim	2 (6,9)	0 (0)	3 (6,4)	3 (6,5)	1,000
	Não	27 (93,1)	4 (100)	44 (93,6)	43 (93,5)	
Drogas pré-concepção	Sim	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
	Não	29 (100)	4 (100)	47 (100)	46 (100)	
Drogas durante o 1º Trimestre	Sim	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
	Não	29 (100)	4 (100)	47 (100)	46 (100)	
Categoria IV – Exposição a poluentes ambientais						
Proximidade residencial a indústrias (≤ 5 km)	Sim	13 (44,8)	2 (50)	20 (42,6)	24 (52,2)	0,835
	Não	16 (55,2)	2 (50)	27 (57,4)	22 (47,8)	
Proximidade residencial a cabos de alta tensão (≤ 5 km)	Sim	16 (55,2)	1 (25)	26 (55,3)	25 (54,3)	0,745
	Não	13 (44,8)	3 (75)	21 (44,7)	21 (45,7)	
Exposição a pesticidas	Sim	5 (17,2)	1 (25)	13 (29,5)	9 (19,6)	0,674
	Não	24 (82,8)	3 (75)	34 (70,5)	37 (80,4)	
Exposição a fumo	Sim	18 (62,1)	3 (75)	22 (46,8)	35 (76,1)	0,026
	Não	11 (37,9)	1 (25)	25 (53,2)	11 (23,9)	
Categoria V – Exposição a contaminantes químicos						
Chumbo	Sim	10 (34,5)	3 (75)	16 (34)	22 (47,8)	0,238
	Não	19 (65,5)	1 (25)	31 (66)	24 (52,2)	
Cádmio	Sim	6 (20,7)	1 (25)	13 (29,5)	19 (41,3)	0,250
	Não	23 (79,3)	3 (75)	34 (70,5)	27 (58,7)	
Vanádio	Sim	9 (31)	2 (50)	15 (31,9)	21 (45,7)	0,297
	Não	20 (69)	2 (50)	32 (68,1)	25 (54,3)	

Legenda: FL – fenda labial; FLA – fenda lábio-alveolar; FP – fenda palatina; FLP – fenda labial com fenda palatina; % - percentagem; FL/P – fenda lábio-palatina; Ø - ausência; não aplicável

Quanto aos fatores de risco pertencentes à categoria I, existiu uma maior proporção de indivíduos com FLP (19,6%) com positividade para história de consanguinidade na família, seguindo-se os com FL e FP ($p=0,030$). Em relação à história familiar de FL/P, existiu uma maior proporção de indivíduos com FLA (100%), seguindo-se os com FLP, FL e FP ($p=0,001$). Por fim, quanto à idade materna à data da concepção, em mães com idade igual ou superior a 30 anos, existiu uma maior proporção de indivíduos com FLA (75%), seguindo-se os com FP, FL e FLP ($p=0,037$).

Analisando os fatores de risco da categoria II, apenas a ausência da toma de ácido fólico pré-concepcional demonstrou associação estatisticamente significativa à ocorrência dos diferentes tipos de fenda ($p=0,026$), sendo os indivíduos com FL (86,2%) os que têm uma positividade mais expressiva para este fator de risco, seguindo-se os com FLP, FP e FLA.

Em relação aos fatores de risco da categoria III, não encontramos nenhuma associação estatisticamente significativa com os diferentes tipos de FL/P.

Entre os quatro fatores de risco analisados na categoria IV, apenas a exposição a fumo demonstrou associação estatisticamente significativa à ocorrência dos diferentes tipos de fenda ($p=0,026$), sendo os indivíduos com FLP (76,1%) os que estiveram sujeitos em maior proporção a este fator de risco, seguindo-se os indivíduos com FLA (75%), FL (62,1%) e FP (46,8%).

Por fim, quanto aos fatores de risco da categoria V (exposição a contaminantes químicos), não encontramos nenhuma associação estatisticamente significativa com os diferentes tipos de FL/P.

4. Discussão

Análise demográfica da amostra

No período de 5 anos compreendido entre 2010-2014, para a Zona Centro, o número total de nados vivos foi de 85 953. Este período constituiu a última metade da nossa amostra, tendo sido seguidas pela primeira vez no decorrer desse intervalo 80 crianças com FL/P. Sendo o Hospital Pediátrico de Coimbra unidade de referência para o tratamento e acompanhamento destas crianças na Zona Centro (apesar de em casos isolados algumas poderem ter sido tratadas em Viseu ou noutra centro e também recebermos esporadicamente um ou outro caso das ilhas), isto permite-nos estimar a prevalência da FL/P na região em 9,3 casos/10000 nascimentos, para o referido intervalo de anos. Este valor está em consonância com o reportado por Watkins et al (9,9 casos/10 000 nascimentos) [31] e Mastroiacovo et al (9,92 casos/10000 nascimentos) [32], sendo consideravelmente superior ao referido nos últimos dados epidemiológicos nacionais (5,5 casos/ 10000 nascimentos) [2], mas ainda assim inferior ao reportado por outros autores estrangeiros (14,5 casos/10000 nascimentos) [33]. Estas diferenças são facilmente explicáveis, visto que a incidência e a distribuição geográfica da FL/P varia tremendamente em todo o mundo devido a diferenças na prevalência de nascimentos, bem como a deficiências nos sistemas de registo e vigilância da natalidade, particularmente em muitas partes do terceiro mundo [34]. Os dados do Registo Nacional de Anomalias Congénitas mostram um aumento da prevalência dos casos de FL/P nos últimos anos, o que também poderá explicar em parte o valor de prevalência obtido [2].

No que diz respeito aos diferentes grupos de FL/P, a FL constitui 21% do total de fissurados, sendo concordante com a prevalência descrita na literatura que se situa entre 10-30% [4,31,34]. Igualmente, a FP equivaleu a 39,5% do total de FL/P encontradas, sendo coincidente com os valores reportados na literatura (35%-55%) [4]. A FLP correspondeu a

34% do total de FL/P encontradas (39%, se adicionarmos as FLA, que normalmente são consideradas na literatura em conjunto com as FLP), valor aproximado ao relatado por vários autores [2-4,34].

Quanto à sua distribuição topográfica, nas FL e FLP o envolvimento unilateral foi o mais frequente (90,7% e 60,3%, respectivamente), verificando-se que nas FP o envolvimento bilateral foi mais frequente (88,6%), o que está de acordo com o reportado na literatura [35,36]. Nas fendas unilaterais, observamos uma predominância do lado esquerdo (63,3% do lado esquerdo, 36,7% do lado direito), tendência unanimemente reconhecida pela maioria dos autores [3,4,34,37].

Em relação ao gênero, as FL e FLP apresentaram uma maior proporção de indivíduos do sexo masculino (74,4% e 67,6%), enquanto as FP tiveram uma maior proporção de indivíduos do sexo feminino (54,4%), sendo estas diferenças estatisticamente significativas ($p=0,001$), o que está em linha com o reportado na literatura [3-5, 37].

Considerando agora os casos de FLPS, estes representaram 11% do total da amostra, valor aproximado ao reportado por vários autores [31, 32, 38]. Mais, a FP foi o tipo de FL/P mais frequente nos casos de FLPS (91%), seguindo-se a FLP (9%). Dentro das FP, 25,3% ocorreram em casos de FLPS, enquanto que nas FLP apenas 2,9%, sendo estas diferenças estatisticamente significativas ($p<0,001$) e em linha com o reportado por diversos autores [5,31,38].

Relativamente à associação entre as sequelas pós-operatórias e o tipo de fenda, 69,8% pertenciam aos grupos de fendas que têm envolvimento do palato (FP e FLP), enquanto que apenas 30,2% pertenciam aos grupos de fendas com envolvimento do lábio e processo alveolar (FL e FLA), o que está de acordo com os dados que encontramos na literatura [39,40]. De salientar que, quando consideradas isoladamente, existiram diferenças

estatisticamente significativas entre o tipo de fenda e a ocorrência de sequelas pós-operatórias ($p=0,012$). Mais, quando tomadas apenas em conta as sequelas pós-operatórias de tecidos moles, estas foram mais frequentes em crianças com FL (60,5%) face aos demais tipos de FL/P, assim como nas sequelas pós-operatórias de palato, o tipo de FL/P mais atingido foi a FLP (48,5%), sendo estas diferenças estatisticamente significativas em ambos os casos ($p<0,001$). De igual modo, quanto à ocorrência de sequelas pós-operatórias no seu todo nos diferentes subtipos de FLP, existiu uma maior proporção de indivíduos com FLPUC (78,4%), seguindo-se os indivíduos com FLPUIINC (75%), FLPBC (52,6%) e FLPBINC (12,5%), sendo estas diferenças estatisticamente significativas ($p=0,002$). Quando consideradas individualmente, as sequelas pós-operatórias de lábio/tecidos moles afetaram uma maior proporção de indivíduos com FLPUIINC (75%), seguindo-se os indivíduos com FLPUC (64,9) e FLPBC (26,3%) ($p<0,001$). De modo semelhante, as sequelas pós-operatórias de palato atingiram mais os indivíduos com FLPUC (64,9%), seguindo-se os indivíduos com FLPBC (42,1%) e FLPBINC (12,5%) ($p=0,005$). Estes resultados não deixam de suscitar alguma curiosidade, visto que consensualmente as FLP bilaterais representam um desafio cirúrgico de maior magnitude para o cirurgião e estão comumente associadas a mais complicações pós-operatórias [4,41].

No que à terapia da fala diz respeito, os indivíduos que maior necessidade desta tiveram foram os com FP (83,5%) e FLP (63,2%), sendo a FL (7%) a que registou menos indivíduos com problemas na fala ($p<0,001$). Do total da amostra 57,5% dos indivíduos tiveram necessidade de terapia da fala, o que está em linha com o reportado na literatura, que situa esta necessidade em 50% [42].

Quanto à patologia ORL, os mais atingidos foram os indivíduos com FP (49,4%), seguindo-se os com FLP (48,5%), FLA (30%) e FL (11,6%) ($p<0,001$), tendência também reportada por outros autores na literatura [43,44]. No nosso estudo, de entre os indivíduos

com FP, 46,8% tinham patologia auditiva (otite e/ou surdez), enquanto que nos indivíduos com FLP esta percentagem foi um pouco mais elevada (48,5%), valores aproximado ao reportado na literatura (44% e 55%, respetivamente) [45].

Na literatura, existe uma grande heterogeneidade de dados quanto à prevalência de alterações/malformações congénitas associadas a FL/P [38,46-49]. No nosso estudo verificamos uma proporção de 41,5% de casos de FL/P associada a alterações congénitas, sendo reportado um valor aproximado por Stoll et al (36,7%) [46]. De igual modo, no estudo, as alterações congénitas foram mais frequentes nos indivíduos com FP (50,6%) do que nos indivíduos com FLP (38,3%), sendo estes valores aproximados aos reportados por Stoll et. al (46,7% e 36,8%, respetivamente) e Sun et al (47,9% e 33,6%, respetivamente) [46,49].

O tipo de alteração congénita mais frequente, à semelhança do que é descrito por Souza et al e Sekhon et al, foi o grupo de alterações congénitas crânio-encefálicas/face (16%) [38,48].

Dentro do grupo de alterações cardíacas, o segundo mais frequente no nosso estudo (13%), o tipo de alteração mais frequentemente encontrada foi a CIA (61,5%), seguida da comunicação interventricular (20,5%), canal arterial patente (12,8%) e estenose pulmonar (5,2%), em linha com o descrito por Sun et al (39,7%, 31,8%, 11,5%, 7,8%, respetivamente) [49].

No caso particular do grupo de alterações congénitas músculo-esqueléticas, verificamos que existiram em maior proporção nos indivíduos com FP (12,7%), seguindo-se os com FL (4,7%), FLP (1,5%) e FLA (0%), sendo esta associação estatisticamente significativa ($p=0,042$). A alteração mais frequente neste grupo foi o *talipes equinovarus* (38,5%). À semelhança destes resultados, Rittler et al encontrou no seu estudo uma

associação positiva entre a FP e a ocorrência de *talipes equinovarus*, o que reforça os nossos achados [50].

Quanto às alterações congénitas no seu todo e a sua relação com os diferentes subtipos de FL/P, apenas no caso das FLP e seus subgrupos encontramos diferenças estatisticamente significativas ($p=0,012$), havendo uma maior proporção de indivíduos com FLPBC (63,2%), seguindo-se os indivíduos com FLPBC e FLPUINC (50% e 50%, respetivamente) e FLPUC (21,6%). No caso particular das alterações crânio-encefálicas/face, também foram afetados em maior proporção indivíduos com FLPBC (31,6%), seguindo-se os indivíduos com FLPBINC (12,5%) ($p=0,003$). Neste caso não encontramos dados na literatura que apoiem ou rejeitem os nossos achados.

Análise dos fatores de risco para FLPNS

Na generalidade da literatura sobre fatores de risco para o desenvolvimento de FLPNS, a presença de consanguinidade é um dos fatores associados a FLPNS mais bem estabelecidos [18, 51, 52]. Contudo, são escassos os trabalhos que abordam o risco específico para os diferentes tipos de FL/P. No nosso estudo, existiu uma maior proporção de indivíduos com FLP (19,6%) com positividade para história de consanguinidade na família, seguindo-se os indivíduos com FL (6,9%) e FP (2,1%) ($p=0,030$), resultado semelhante ao reportado por Aquino et al [52].

De igual modo a literatura reconhece a positividade para história familiar de FL/P como um fator de risco bem estabelecido, embora também sejam poucos os trabalhos que abordam o risco específico para os diferentes tipos de FL/P [31,53]. Nos nossos resultados 38,9% dos indivíduos com FL/P tinham história familiar, existindo uma maior proporção de indivíduos com FLA (100%), seguindo-se os indivíduos com FLP (54,3%), FL (31%) e FP (23,4%) ($p=0,001$), resultado em linha com o obtido por Martelli et al [53].

Embora não exista um claro consenso quanto à influência que a idade materna à data da concepção tem no desenvolvimento de FLPNS, esta tem sido reportada em diversos estudos [4,18,31]. Na nossa amostra, a maioria dos casos de FLPNS sucedeu em mães cuja gravidez ocorreu com idade igual ou superior a 30 anos (55,6%), o que está de acordo com o reportado pela literatura [4,18,31]. Também neste intervalo de idades existiu uma maior proporção de indivíduos com FLA (75%), seguindo-se os indivíduos com FP (70,2%), FL (48,3%) e FLP (43,5%) ($p=0,037$).

Vários medicamentos com potencial teratogénico têm sido referidos como fator de risco para FLPNS [4,5,8,9,14,18,31,34]. Não obstante este facto, apenas três dos 12 fármacos sujeitos a inquérito foram reportados como tendo sido consumidos durante o 1º trimestre de gravidez: quetiapina ($n=1$), hidrocortisona ($n=1$) e topimarato ($n=1$). Num caso de FLPNS, em que não foi possível o contacto com a mãe e que por isso não foi considerado para efeitos estatísticos, existiu umnexo de causalidade documentado com a toma de valproato sódico, fator de risco também reportado por outros autores [4,8,9,31,34].

Nos últimos anos, vários têm sido os estudos que apontam para um efeito protetor da suplementação com ácido fólico durante o 1º trimestre de gravidez [22-27]. Contudo, no nosso estudo, a maioria dos casos de FLPNS ocorreram em mães que tinham tomado ácido fólico durante o 1º trimestre (81,7%). Alguns autores correlacionaram ainda positivamente a ausência de suplementação com ácido fólico antes da concepção com a ocorrência de FLPNS [25,26]. De facto, estes resultados parecem apoiar os nossos achados, que relacionaram de forma estatisticamente significativa a ausência da toma de ácido fólico pré-concepcional com a ocorrência dos diferentes tipos de fenda ($p=0,026$), sendo os indivíduos com FL (86,2%) os que têm uma positividade mais expressiva para este fator de risco, seguindo-se os indivíduos com FLP (84,8%), FP (63,8%) e FLA (50%).

O desenvolvimento de febre durante o 1º trimestre tem sido reportado por alguns autores como um possível fator de risco para FLPNS [17,28], havendo mesmo um estudo que reporta um risco diferencial consoante o tipo de FL/P [54]. Na nossa amostra, menos de um quarto das mães (22.2%) afirmaram ter tido febre durante o 1º trimestre de gravidez e não encontramos qualquer diferença estatisticamente significativa entre a ocorrência de febre e o tipo de FL/P ($P=0,808$).

A diabetes pré-gestacional ou a gestacional como fator de risco para FLPNS não reúne consenso entre a comunidade científica, havendo contudo alguns autores que reconhecem uma possível relação entre ambos [19-21,28,31]. No nosso estudo apenas um pequeno número de mães teve história positiva de diabetes pré-gestacional ou diabetes gestacional (4% e 6,3%, respetivamente), não existindo diferenças estatisticamente significativas entre estas e a ocorrência dos diferentes tipos de FL/P ($p=0,611$ e $p=0,797$, respetivamente).

No que respeita ao consumo de tabaco pré-concepcionalmente e durante o 1º trimestre e a ocorrência de FLPNS, a literatura refere uma associação de modesta a forte [4,5,10,13,17,18,28,31,34]. No nosso estudo, em relação aos hábitos tabágicos antes e durante a gravidez, uma percentagem considerável de mães respondeu afirmativamente (14,3% e 11,9%, respetivamente). Langlois et al descreve mesmo uma associação diferencial com os diferentes tipos de FL/P [10], enquanto Hackshaw et al refere que o risco de desenvolvimento é semelhante para cada tipo de FL/P [13]. Nos nossos resultados não encontramos qualquer associação estatisticamente significativa entre hábitos tabágicos antes e durante a gravidez e o desenvolvimento dos diferentes tipos de FL/P ($p=0,308$ e $p=0,586$, respetivamente).

Não obstante encontrarmos regularmente na literatura o consumo de álcool pré-concepcionalmente ou durante o 1º trimestre de gravidez como fator de risco para FLPNS [4,5,11,17,18,28,34,51], o seu papel mantém-se controverso [4]. Enquanto que Berraza et al

[11] e Solana et al [28] são unânimes ao reconhecer uma clara relação entre os dois, Mirilas et al [17], Yu Lin et al [18] e Leite et al [51] são claros ao afirmar que nos seus trabalhos não encontraram qualquer conexão. No nosso estudo, 7.9% das mães afirmaram consumir álcool antes da gravidez, sendo a percentagem das que o fizeram durante o 1º trimestre de gravidez ligeiramente menor (6,3%), não tendo nenhum dos hábitos correlação estatisticamente significativa com os diferentes tipos de FL/P ($p=0,788$ e $p=1,000$).

No nosso trabalho, não encontramos qualquer caso de FLPNS cuja mãe tivesse consumido drogas recreativas antes ou durante a gravidez, à semelhança do que ocorreu no estudo de Mirilas et al [17]. Na generalidade da literatura, os dados sobre drogas e o seu potencial enquanto fator de risco para FLPNS são escassos. Em dois trabalhos, pouco ou nenhuma evidência desta relação foi encontrada [12,13], enquanto para Bortolus et al, uma história positiva de abuso de drogas constituiria possível indicação para suplementação com dose superior de ácido fólico para prevenção de defeitos congénitos [29].

Em relação à proximidade residencial a indústrias como fator de risco para FLPNS, apenas encontramos na literatura dois estudos que afirmaram uma correlação positiva entre ambos [16,17]. Na nossa amostra, uma percentagem considerável de mães (46,8%) mostrou positividade para este fator de risco. De facto, um fração apreciável habita nos concelhos de Águeda e Anadia (distrito de Aveiro), zonas fortemente industrializadas, o que poderá em parte explicar este elevado número. Contudo, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas com a ocorrência dos diferentes tipos de FL/P ($p=0,835$).

Quanto à proximidade residencial a cabos de alta tensão, apenas encontramos um estudo que pesquisou uma possível associação com a ocorrência de FLPNS, embora tal não se tenha verificado [17]. Conquanto os nossos resultados demonstrem que mais de metade das inquiridas (54%), viviam a menos de 5 km de cabos de alta tensão, não foram encontradas

diferenças estatisticamente significativas com a ocorrência dos diferentes tipos de FL/P ($p=0,745$).

De entre os autores que referem uma possível associação entre a exposição a pesticidas e um risco aumentado de FLPNS [4,15,18,25], Romitti et al, na meta-análise que desenvolveu sobre este fator de risco, talvez seja o que com maior segurança se compromete com uma relação segura entre ambos os eventos [15]. No nosso estudo, menos de um quarto do total da amostra sujeita a inquérito (22,2%) afirmou ter tido uma possível exposição a pesticidas. Não encontramos nenhuma associação estatisticamente significativa com os diferentes tipos de FL/P ($p=0,674$).

A exposição a fumo durante a gravidez é referida de forma parca na literatura [31,55]. Contudo, Zhu et al afirma no seu estudo que existe uma clara relação entre este fator de risco e o desenvolvimento não só de FLPNS, mas de diferentes tipos de FL/P [55]. Na nossa amostra, a maioria das mães (61,9%) afirmou ter estado exposta a fumo de forma regular (mais do que 3 dias/semana, não necessariamente sucessivos) durante o 1º trimestre de gravidez e esta exposição demonstrou associar-se de forma estatisticamente significativa à ocorrência dos diferentes tipos de fenda ($p=0,026$), sendo os indivíduos com FLP (76,1%) os que estiveram sujeitos em maior proporção a este fator de risco, seguindo-se os indivíduos com FLA (75%), FL (62,1%) e FP (46,8%). Esta percentagem tão elevada de exposição ao fumo explica-se sobretudo porque os invernos na Zona Centro tendem a ser rigorosos e a grande maioria das mães afirmou recorrer a lareira (aberta) ou braseira para se aquecer, algo que faz parte de muitas das casas mais deslocalizadas dos grandes centros urbanos.

Por fim, no que respeita à exposição a contaminantes químicos e sua relação com FLPNS, a literatura encontrada refere essencialmente três: chumbo, cádmio e vanádio [16,17]. Os autores que desenvolveram trabalhos sobre estes fatores de risco referem duas possíveis

vias de exposição: trabalhar/residir nas proximidades de indústrias que comumente fazem uso destes químicos [16] ou o contacto com casas pintadas com tinta contendo chumbo e baterias automóveis [17]. Na nossa amostra, 55,6% dos indivíduos inquiridos apresentaram um ou mais destes possíveis fatores de risco. Quando questionadas sobre possíveis contactos com o contaminante químico chumbo, 46,8% das mães inquiridas respondeu afirmativamente, tendo sido encontrada uma percentagem menor para as mães que afirmaram ter tido um possível contacto com vanádio e cádmio (37,3% e 31%, respetivamente). Estes dados poderão em parte ser explicados por existirem várias indústrias no distrito de Aveiro, de cuja atividade resultam estes poluentes, existindo mesmo relatórios oficiais que reportam a contaminação dos recursos hídricos da região [56,57]. Contudo, não encontramos nenhuma associação estatisticamente significativa entre a possível exposição a chumbo, cádmio e vanádio com os diferentes tipos de FL/P ($p=0,238$; $p=0,250$; $p=0,297$, respetivamente).

5. Conclusões

Apesar de baseado numa população hospitalar, o espectro de fendas lábio-palatinas no nosso estudo coincidiu com o reportado nos dados epidemiológicos nacionais mais recentes, sendo a FP a mais frequente, seguida da FLP, FL e FLA. De igual modo, em relação ao que é reportado na literatura, observamos que nas FL e FLP o envolvimento unilateral foi o mais frequente e nas FP o envolvimento bilateral, nas fendas unilaterais observamos uma predominância do lado esquerdo e as FL e FLP apresentaram maior proporção de indivíduos do sexo masculino enquanto que as FP do sexo feminino. Em relação às FLPS, estas representaram uma pequena porção da população de fissurados, sendo nestas a FP o tipo de fenda mais frequente, resultado igualmente reportado por outros autores.

Os indivíduos portadores de FLP são os que estão mais sujeitos a sofrerem sequelas pós-operatórias, embora quando consideramos apenas as sequelas pós-operatórias de tecidos moles/lábio, os que se incorrem em maior risco são os portadores de FL, assim como em relação às sequelas pós-operatórias de palato os portadores de FLP. No nosso estudo, apenas num subtipo de fenda (FLPUC) encontramos uma associação significativa com a ocorrência de sequelas pós-operatórias, dado que contradiz a opinião generalizada de que a maior taxa de complicações ocorre nas FLPBC, por serem as que apresentam um desafio cirúrgico maior.

Os indivíduos portadores de FP tiveram maior necessidade de terapia da fala, foram mais atingidos por patologia ORL e tiveram mais alterações congénitas associadas, o que também se encontra em linha com o reportado por vários autores. À semelhança do que é referido por alguns autores, as alterações congénitas crânio-encefálicas e da face foram as mais prevalentes em toda a amostra, nas alterações cardíacas a anomalia mais prevalente foi a CIA e, dentro das alterações músculo-esqueléticas, o *talipes equinovarus*.

Do inquérito realizado às mães dos indivíduos portadores de FLPNS, concluímos que a maioria apresentava um ou mais dos possíveis fatores de risco descritos na literatura para este conjunto de anomalias orofaciais. Os nossos dados mostraram cinco fatores de risco que se associaram de forma estatisticamente significativa aos diferentes tipos de fendas: consanguinidade, história familiar, idade igual ou superior a 30 anos, ausência da toma de ácido fólico pré-concepcional e exposição a fumo.

A etiologia da FLPNS é de facto multifatorial, mas a compreensão plena dos fatores de risco ambientais a ela associada permanece por esclarecer e mais estudos terão de ser desenvolvidos neste sentido. No entanto, é nossa convicção que este trabalho lança as bases para que outros estudos, nomeadamente estudos caso-controle, possam ser levados a cabo na população portuguesa por forma a esclarecer os fatores de risco que contribuem para o

desenvolvimento de FLPNS permitindo, em última análise, implementar medidas de prevenção dirigidas para a FLPNS.

6. Agradecimentos

À Dra. Vanda Sofia Conceição, minha orientadora, pela sua disponibilidade, empenho, dedicação e sobretudo, pelo seu espírito crítico ao longo de todo o processo de elaboração do presente trabalho.

À Prof.^a Doutora Maria Francelina Lopes, pela confiança que em mim depositou na elaboração deste artigo científico e pela disponibilização dos meios de consulta.

Ao Prof. Doutor Francisco José Caramelo, pelo precioso e inestimável apoio no tratamento estatístico dos dados e pela infindável paciência.

À minha namorada, colega e amiga de todas as horas Joana Marialva Silva, porque me entraste na vida e a vida aconteceu.

Aos meus pais e ao meu irmão, por serem um exemplo de força e trabalho, pelo amor que sempre me deram garantido e por me apoiarem na hora de iniciar esta jornada pela Medicina.

A toda a minha família e amigos, por fazerem de mim um ser humano mais feliz.

7. Bibliografia

1. Tanaka SA, Mahabir RC, Jupiter DC, Menezes JM. Updating the Epidemiology of Cleft Lip with or without Cleft Palate. *Plast Reconstr Surg* 2012; 129(3):511e-8e.
2. Braz P, Machado A, Roquette R, Matias-Dias C. Registo Nacional de Anomalias Congénitas (RENAC): 11 anos de vigilância em Portugal. Lisboa: Departamento de Epidemiologia, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2015.
3. McMillan J, Oski F. *Oski's pediatrics*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. 2662 p.
4. Shkoukani MA, Chen M, Vong A. Cleft lip—a comprehensive review. *Front Pediatr*. 2013;1:53.
5. Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate. *Lancet* 2009; 374:1773-85.
6. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet*. 2011;12(3):167-78.
7. Jianyan L, Zeqiang G, Yongjuan C, Kaihong D, Bing D, Rongsheng L. Analysis of interactions between genetic variants of BMP4 and environmental factors with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate susceptibility. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010;39(1):50-6.
8. Jackson A, Bromley R, Morrow J, Irwin B, Clayton-Smith J. In utero exposure to valproate increases the risk of isolated cleft palate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015.

9. Hill DS, Wlodarczyk BJ, Palacios AM, Finnell RH. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother.* 2010;10(6):943-59.
10. Langlois PH, Hoyt AT, Lupo PJ, Lawson CC, Waters MA, Desrosiers TA, et al. Maternal occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and risk of oral cleft-affected pregnancies. *Cleft Palate Craniofac J.* 2013;50(3):337-46.
11. Bezerra JF, Oliveira GH, Soares CD, Cardoso ML, Ururahy MA, Neto FP, et al. Genetic and non-genetic factors that increase the risk of non-syndromic cleft lip and/or palate development. *Oral Dis.* 2015;21(3):393-9.
12. Avantaggiato A, Cura F, Girardi A, Lauritano D. Role of environmental factors in onset of non-syndromic orofacial cleft in Italian population. *Annals of Oral & Maxillofacial Surgery* 2014 Feb 14;2(1):3.
13. Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Hum Reprod Update.* 2011;17(5):589-604.
14. Kalter H. Teratology in the 20th century. *Neurotoxicology and Teratology.* 2003;25(2):131-282.
15. Romitti PA, Herring AM, Dennis LK, Wong-Gibbons DL. Meta-analysis: pesticides and orofacial clefts. *Cleft Palate Craniofac J.* 2007;44(4):358-65.
16. Brender JD, Zhan FB, Suarez L, Langlois PH, Moody K. Maternal residential proximity to waste sites and industrial facilities and oral clefts in offspring. *J Occup Environ Med.* 2006;48(6):565-72.

17. Mirilas P, Mentessidou A, Kontis E, Asimakidou M, Moxham BJ, Petropoulos AS, et al. Parental exposures and risk of nonsyndromic orofacial clefts in offspring: a case-control study in Greece. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011;75(5):695-9.
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.
19. Gabbay-Benziv R, Reece EA, Wang F, Yang P. Birth defects in pregestational diabetes: Defect range, glycemic threshold and pathogenesis. *World J Diabetes.* 2015;6(3):481-8.
20. Stott-Miller M, Heike CL, Kratz M, Starr JR. Increased risk of orofacial clefts associated with maternal obesity: case-control study and Monte Carlo-based bias analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2010;24(5):502-12.
21. Blanco R, Colombo A, Suazo J. Maternal obesity is a risk factor for orofacial clefts: a meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2015;53(8):699-704.
22. Jia ZL, Shi B, Chen CH, Shi JY, Wu J, Xu X. Maternal malnutrition, environmental exposure during pregnancy and the risk of non-syndromic orofacial clefts. *Oral Dis.* 2011;17(6):584-9.
23. Blanton SH, Henry RR, Yuan Q, Mulliken JB, Stal S, Finnell RH, et al. Folate pathway and nonsyndromic cleft lip and palate. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011;91(1):50-60.
24. Kelly D, O'Dowd T, Reulbach U. Use of folic acid supplements and risk of cleft lip and palate in infants: a population-based cohort study. *Br J Gen Pract.* 2012;62(600):e466-72.

25. 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.
26. van Rooij IA, Ocke MC, Straatman H, Zielhuis GA, Merkus HM, Steegers-Theunissen RP. Periconceptional folate intake by supplement and food reduces the risk of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Prev Med.* 2004;39(4):689-94.
27. Wilcox AJ, Lie RT, Solvoll K, Taylor J, McConaughy DR, Abyholm F, et al. Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study. *Bmj.* 2007;334(7591):464.
28. Molina-Solana R, Yanez-Vico RM, Iglesias-Linares A, Mendoza-Mendoza A, Solano-Reina E. Current concepts on the effect of environmental factors on cleft lip and palate. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2013;42(2):177-84.
29. Bortolus R, Blom F, Filippini F, van Poppel MN, Leoncini E, de Smit DJ, et al. Prevention of congenital malformations and other adverse pregnancy outcomes with 4.0 mg of folic acid: community-based randomized clinical trial in Italy and the Netherlands. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:166.
30. World Health Organisation. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (ICD-10).* Geneva. 1992: WHO.
31. Watkins SE, Meyer RE, Strauss RP, Aylsworth AS. Classification, epidemiology, and genetics of orofacial clefts. *Clin Plast Surg.* 2014;41(2):149-63.
32. Prevalence at birth of cleft lip with or without cleft palate: data from the International Perinatal Database of Typical Oral Clefts (IPDTC). *Cleft Palate Craniofac J.* 2011;48(1):66-81.

33. Mai CT, Cassell CH, Meyer RE, Isenburg J, Canfield MA, Rickard R, et al. Birth defects data from population-based birth defects surveillance programs in the United States, 2007 to 2011: highlighting orofacial clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014;100(11):895-904.
34. Allam E, Stone C. Cleft Lip and Palate: Etiology, Epidemiology, Preventive and Intervention Strategies . *Anat Physiol.* 2014; 4: 150.
35. Kirschner RE, LaRossa D. Cleft lip and palate. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000;33(6):1191-215, v-vi.
36. Bernheim N, Georges M, Malevez C, De Mey A, Mansbach A. Embryology and epidemiology of cleft lip and palate. *B-ent.* 2006;2 Suppl 4:11-9.
37. Nagase Y, Natsume N, Kato T, Hayakawa T. Epidemiological Analysis of Cleft Lip and/or Palate by Cleft Pattern. *J Maxillofac Oral Surg.* 2010;9(4):389-95.
38. Souza J, Raskin S. Clinical and epidemiological study of orofacial clefts. *J Pediatr (Rio J).* 2013;89(2):137-44.
39. Kling RR, Taub PJ, Ye X, Jabs EW. Oral clefting in china over the last decade: 205,679 patients. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2014;2(10):e236.
40. Conway JC, Taub PJ, Kling R, Oberoi K, Doucette J, Jabs EW. Ten-year experience of more than 35,000 orofacial clefts in Africa. *BMC Pediatr.* 2015;15:8.
41. Nangole F, Khainga S. Retrospective Review of Patients Operated on with Bilateral Cleft Lip through Surgical Outreaches in Kenya. *ISRN Plastic Surgery.* 2013;2013:1-4.
42. Prandini EL, Pegoraro-Krook MI, Dutka Jde C, Marino VC. Occurrence of consonant production errors in liquid phonemes in children with operated cleft lip and palate. *J Appl Oral Sci.* 2011;19(6):579-85.

43. Sheahan P, Miller I, Sheahan JN, Earley MJ, Blayney AW. Incidence and outcome of middle ear disease in cleft lip and/or cleft palate. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003;67(7):785-93.
44. Lesperance MM, Flint. PW. Cummings Pediatric Otolaryngology. 1st ed. 2015. Elsevier Saunders. p. 121.
45. Bluestone CD, Klein JO. Otitis media in Infants and Children. 4th edition. 2007. BC Decker, Inc. Hamilton. p. 188.
46. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Associated malformations in cases with oral clefts. *Cleft Palate Craniofac J.* 2000;37(1):41-7.
47. Altunhan H, Annagur A, Konak M, Ertugrul S, Ors R, Koc H. The incidence of congenital anomalies associated with cleft palate/cleft lip and palate in neonates in the Konya region, Turkey. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012;50(6):541-4.
48. Sekhon PS, Ethunandan M, Markus AF, Krishnan G, Rao CB. Congenital anomalies associated with cleft lip and palate-an analysis of 1623 consecutive patients. *Cleft Palate Craniofac J.* 2011;48(4):371-8.
49. Sun T, Tian H, Wang C, Yin P, Zhu Y, Chen X, et al. A survey of congenital heart disease and other organic malformations associated with different types of orofacial clefts in Eastern China. *PLoS One.* 2013;8(1):e54726.
50. Rittler M, Lopez-Camelo JS, Castilla EE, Bermejo E, Cocchi G, Correa A, et al. Preferential associations between oral clefts and other major congenital anomalies. *Cleft Palate Craniofac J.* 2008;45(5):525-32.
51. Leite IC, Koifman S. Oral clefts, consanguinity, parental tobacco and alcohol use: a case-control study in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz Oral Res.* 2009;23(1):31-7.

52. Aquino SN, Paranaíba LM, Martelli DR, Swerts MS, Barros LM, Bonan PR, et al. [Study of patients with cleft lip and palate with consanguineous parents]. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2011;77(1):19-23.
53. Martelli DR, Bonan PR, Soares MC, Paranaíba LR, Martelli-Junior H. Analysis of familial incidence of non-syndromic cleft lip and palate in a Brazilian population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010;15(6):e898-901.
54. Shahrukh Hashmi S, Gallaway MS, Waller DK, Langlois PH, Hecht JT. Maternal fever during early pregnancy and the risk of oral clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88(3):186-94.
55. Zhu Y, Zhang C, Liu D, Grantz KL, Wallace M, Mendola P. Maternal ambient air pollution exposure preconception and during early gestation and offspring congenital orofacial defects. *Environ Res.* 2015;140:714-20.
56. Plano Intermunicipal de Ordenamento da Ria de Aveiro – Relatório do Plano. Novembro de 2007. 74 p.
57. Intervenção de Requalificação e Valorização da Ria de Aveiro – Plano Estratégico. Junho de 2010. 67 p.

8. Anexos

O presente questionário tem como objectivo recolher dados sobre a etiologia da FLPNS.

O respectivo questionário destina-se à realização de um trabalho de dissertação de Mestrado Integrado em Medicina.

Da sua participação depende o sucesso deste questionário, que demora em média 5 minutos a ser respondido. Não há boas ou más respostas e não se preocupe se não se conseguir recordar de algo que é perguntado. Todos os dados obtidos são confidenciais.

Desde já agradeço a sua atenção e colaboração.

QUESTIONÁRIO SOBRE POSSÍVEIS FACTORES DE RISCO PARA FLPNS

Categoria I – Dados demográficos

- | | |
|---|---------|
| 1. Existe entre si e o seu marido algum grau de parentesco? | SIM/NÃO |
| 2. Existem na família outros casos de FL/P? | SIM/NÃO |
| 3. Que idade tinha quando engravidou? | _____ |
| 4. A gravidez da qual resultou o menino/a com FL/P foi gemelar? | SIM/NÃO |

Categoria II – Medicação e doenças

- | | |
|--|---------|
| 1. Tomou ácido fólico antes de engravidar? | SIM/NÃO |
| 2. Tomou ácido fólico no 1º Trimestre de gravidez? | SIM/NÃO |
| 3. Tomou algum antiepilético no 1º Trimestre de gravidez? (ex. - valproato de sódio, fenitoína, fenobarbital, topimarato) | SIM/NÃO |
| 4. Tomou algum antipsicótico no 1º Trimestre de gravidez? (ex. - quetiapina) | SIM/NÃO |
| 5. Tomou algum corticosteróide no 1º Trimestre de gravidez? (ex. - prednisona, prednisolona, dexametasona, hidrocortisona) | SIM/NÃO |

6. Tomou algum anti-reumático no 1º Trimestre de gravidez? (ex. - metotrexato, sulfassalazina, azatioprina)	SIM/NÃO
7. Teve febre durante o 1º Trimestre de gravidez? (ex. – infecção vírica/gripe, infecção bacteriana)	SIM/NÃO
8. Tem diabetes?	SIM/NÃO
9. Teve diabetes gestacional?	SIM/NÃO
Categoria III – Hábitos	
1. Fumava antes de engravidar?	SIM/NÃO
2. Fumou durante o 1º Trimestre de gravidez?	SIM/NÃO
3. Costumava beber algum tipo de bebida alcoólica com frequência antes de engravidar? (ex. - copo de vinho às refeições)	SIM/NÃO
4. Bebeu algum tipo de bebida alcoólica com frequência durante o 1º Trimestre de gravidez? (ex. – copo de vinho às refeições)	SIM/NÃO
5. Fazia uso de algum tipo de drogas ilícitas antes de engravidar?	SIM/NÃO
6. Fez uso de algum tipo de drogas ilícitas durante o 1º Trimestre de gravidez?	SIM/NÃO
Categoria IV – Exposição a poluentes ambientais	
1. A casa onde habitava durante a gravidez tinha alguma indústria a < 5km? (ex. - fábricas de metalúrgica, cerâmica, plásticos, têxtil...)	SIM/NÃO
2. A casa onde habitava durante a gravidez tinha algum cabo de alta tensão a < 5km? (ex. - postes de alta tensão, centrais eléctricas...)	SIM/NÃO
3. Durante o 1º Trimestre de gravidez teve contacto com pesticidas? (ex. – habitar perto de explorações agrícolas, trabalhar na área da agricultura com uso de pesticidas)	SIM/NÃO
4. Durante o 1º Trimestre de gravidez teve contacto frequente com fumo? (ex. – períodos prolongados [+ do que 3 dias/semana, não necessariamente sucessivos] junto a lareiras abertas/braseiras...)	SIM/NÃO

Categoria V – Exposição a contaminantes químicos

- | | |
|---|---------|
| 1. Durante o 1º Trimestre de gravidez pode ter tido contacto com chumbo? (ex. – viver perto/trabalhar em indústria cerâmica, cabelagens, soldas, baterias, tipografia...) | SIM/NÃO |
| 2. Durante o 1º Trimestre de gravidez pode ter tido contacto com cádmio? (ex. – viver perto/trabalhar em indústria têxtil, plástico...) | SIM/NÃO |
| 3. Durante o 1º Trimestre de gravidez pode ter tido contacto com vanádio? (ex. – viver perto/trabalhar em indústria metalúrgica, cerâmica) | SIM/NÃO |