

Fabiana Poerner

**CLASSIFICAÇÃO, EPIDEMIOLOGIA E ETIOLOGIA DAS FISSURAS  
LÁBIO-PALATAIS: UMA REVISÃO**

Monografia apresentada  
ao Curso de Ciências  
Biológicas da UFPR para  
obtenção do grau de ba-  
charel em Biologia.

Curitiba  
agosto - 1996

# Índice

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1. Desenvolvimento da Face .....	2
1.2. Desenvolvimento do Palato.....	4
1.3. Formação das Fissuras .....	5
<b>2. CLASSIFICAÇÃO .....</b>	<b>7</b>
<b>3. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.....</b>	<b>13</b>
<b>4. ASPECTOS ETIOLÓGICOS.....</b>	<b>20</b>
4.1. Fatores genéticos.....	21
4.2. Fatores ambientais.....	25
<b>5. CONCLUSÃO .....</b>	<b>29</b>
<b>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>30</b>

## 1. Introdução

A complexidade do desenvolvimento facial embrionário talvez seja responsável pelo aparecimento de inúmeras anomalias congênicas relacionadas à face.

As malformações faciais compõem um grande problema de discriminação na sociedade pelas implicações estéticas, funcionais e psicológicas que trazem aos indivíduos afetados.

Entre as malformações da face destacam-se as fissuras que afetam lábio e/ou palato, FL(P); que são comuns em todos os grupos raciais (CAPELOZZA FILHO e cols., 1987) e popularmente conhecidas como "Lábio Leporino" ou "Goela de Lobo".

Historicamente sabe-se que as malformações faciais, tão antigas quanto a própria humanidade, foram constatadas em uma múmia egípcia datada de 2400 a 1300 a.C. (GORLIN et al., 1990). ORTICOCHEA, 1983, cirurgião plástico venezuelano, relata possuir em seu acervo particular uma estatueta pré-colombiana datada de 2000 a.C., encontrada na costa norte do Peru; possivelmente representando um chefe Inca religioso ou político, portador de fissura de lábio. A civilização Inca festejava quando nascia uma criança com o lábio superior bipartido, motivo de orgulho e honrarias. CERVENKA, 1984, faz referência a uma máscara com fissura de lábio usada em cerimônias rituais pela tribo africana Dohomey. Nos Anais da Dinastia Chin, se encontra o relato da primeira cirurgia de reparo de fissura facial, ocorrida em 390 d.C. (GORLIN et al., 1990).

As Fissuras Faciais se apresentam com freqüências relativamente altas, também em outras espécies animais, caracterizando-se como malformações do desenvolvimento de etiologia complexa, uma vez que podem se originar em diferentes etapas do processo da morfogênese das estruturas faciais, variando assim o grau de comprometimento destas.

A Fenda Labial e a Fenda Palatina são malformações congênicas caracterizadas por aberturas ou descontinuidades das estruturas do lábio e/ou do palato, de localização e extensão variáveis (MONTAGNOLI, 1992).

Embora freqüentemente associadas, as Fissuras de Lábio e Fissuras de Palato, são embriológica e etiológicamente distintas (FOGH-ANDERSEN, 1942; TRASLER & FRASER, 1963; LYNCH & KIMBERLING, 1981).

Tais aberturas são comuns no início do desenvolvimento embrionário e geralmente se fecham antes do nascimento; no entanto, cerca de 1/700 bebês nascem com essas estruturas abertas sendo que de 60% a 80% dos afetados são do sexo masculino. As fissuras da face correspondem a 25% de todos os defeitos congênitos (SLAVKIN, 1992).

A FL(P) pode aparecer isolada ou fazendo parte de uma síndrome. Apesar dos vários trabalhos de pesquisa realizados em todo o mundo, os aspectos etiopatogênicos das fissuras continuam indefinidos. Esta falta de definição pode ser devida ao fato das FL(P) sindrômicas serem etiologicamente diferentes das FL(P) sem outras anomalias associadas e muitos pesquisadores não separarem os dois grupos, o que dificulta a pesquisa da etiologia (VANDERAS, 1987).

O grande número de trabalhos científicos, pesquisas acerca da epidemiologia e etiologia das fissuras, procura estabelecer e realçar a importância clínica e social das malformações congênitas, identificando com dificuldades e incertezas, possíveis causas etiológicas, para eliminá-las ou evitá-las, e assim reduzir sua incidência (CAPELOZZA FILHO e cols., 1987).

As possíveis causas etiológicas envolvidas no surgimento das FL(P) podem ser divididas em fatores genéticos e fatores ambientais; apesar da determinação e comprovação dos fatores hereditários na espécie humana serem bastante difíceis, existem evidências de que os dois fatores tenham participação nestas malformações, atuando isolados ou em conjunto.

A atuação de uma equipe multidisciplinar, (envolvendo médicos, cirurgiões plásticos, psicólogos, fonoaudiólogos, dentistas, ortodontistas, geneticistas, nutricionistas, fisioterapeutas, etc.) tem como objetivo atenuar as seqüelas morfológicas, funcionais e psicológicas, uma vez que não se pode evitar o aparecimento destas alterações.

A identificação de possíveis fatores causais colabora para se proporcionar ao paciente e à família, um aconselhamento genético correto, incluindo uma descrição de prognóstico e risco de recorrência.

### **1.1. Desenvolvimento da Face**

A vida intra-uterina se divide em 3 períodos:

- ovular: que compreende as 2 primeiras semanas;
- embrionário: da 3<sup>a</sup> à 8<sup>a</sup> semanas, período onde ocorre a formação da face;

- fetal: a partir da 8ª semana ou 3º mês, a face já está completamente formada, finaliza-se a formação do palato até a 12ª semana, e desenvolvem-se as proporções faciais.

Entre a 3ª e 4ª semanas desenvolvem-se em torno do estomodeu (boca primitiva) os cinco primórdios faciais: uma proeminência frontonasal, duas proeminências maxilares e duas proeminências mandibulares (MOORE & PERSAUD, 1994), sendo que as proeminências maxilares e mandibulares derivam do primeiro arco branquial ou arco mandibular.

A proeminência frontonasal forma o limite cefálico do estomodeu, as proeminências maxilares formam os limites laterais enquanto as proeminências mandibulares constituem o limite posterior.

Os cinco primórdios faciais surgem como proeminências em volta do estomodeu, resultado da proliferação das células da crista neural. Essas células participam da formação dos tecidos esquelético e conjuntivo da face, todos os tecidos do dente, exceto o esmalte, e desempenham papel fundamental na morfogênese facial (SULIK & SCHOENWOLF, 1985). De acordo com FRASER, 1968 interferências na origem, migração e proliferação dessas células irão influenciar na formação dos processos faciais. Sua movimentação individualizada em direção à linha média, conduzirá à aproximação dos mesmos. Na seqüência, ocorre a desintegração das paredes epiteliais e a integração dos mesênquimas subjacentes unindo esses processos e formando a face (DURSY, 1869; HIS, 1901). Os processos mandibulares são os que primeiro se fusionam formando as estruturas da mandíbula e lábio inferior no final da 4ª semana.

Em cada lado e na porção inferior da proeminência frontonasal, ainda na 4ª semana, ocorre um espessamento ectodérmico originando os placódios nasais. Após uma semana, desenvolvem-se cristas denominadas processos nasais laterais e mediais, que crescem rapidamente contornando cada placódio transformando-os em depressões, denominadas fossetas nasais.

Entre a 5ª e 6ª semanas ocorre um rápido crescimento das proeminências maxilares que ao se aproximarem comprimem os processos nasais mediais para o plano mediano. Os processos nasais laterais participam apenas na formação das asas nasais contribuindo pouco para a conformação final da face. Cada proeminência nasal lateral fica separada da proeminência maxilar por uma fenda denominada sulconasolacrimal, sendo que fusionam-se por volta da 6ª semana. Essa fusão estabelece a continuidade entre o lado do nariz, formado pela proeminência nasal lateral, e a região da bochecha, formada pela proeminência maxilar.

Entre a 7ª e 10ª semanas as proeminências nasais mediais fundem-se entre si, e com as proeminências maxilares. Com a fusão das proeminências nasais mediais forma-se o segmento intermaxilar que originará as seguintes estruturas:

1. filtro do lábio ou sulco vertical;
2. porção pré-maxilar da maxila e gengiva a ela associada;
3. palato primário.

Denomina-se pré-maxila a região triangular anterior ao forame incisivo e que contém o processo alveolar com os quatro dentes incisivos.

As porções laterais do lábio superior, a maior parte da maxila e palato secundário formam-se a partir das proeminências maxilares que fundem-se lateralmente com as proeminências mandibulares.

Em síntese, a proeminência frontonasal forma a testa, o dorso e o ápice do nariz. As laterais ou lados do nariz derivam das proeminências nasais laterais. O septo nasal origina-se das proeminências nasais médias. As proeminências maxilares formam a região superior das bochechas e a maior parte do lábio superior. As proeminências mandibulares originam o queixo, lábio inferior e região inferior das bochechas (MOORE & PERSAUD, 1994).

O pequeno tamanho da face ao nascimento é resultado de maxilares superior e inferior rudimentares, dentes ainda não irrompidos e pequeno tamanho das cavidades nasais e dos seios maxilares.

## **1.2. Desenvolvimento do Palato**

O palato forma-se a partir dos primórdios palatinos primário e secundário, apresentando, portanto, origens embriológicas diferentes. Seu desenvolvimento inicia-se no final da 5ª e completa-se na 12ª semana. O período crítico, nos seres humanos está compreendido entre o fim da 6ª e o começo da 9ª semana (MOORE & PERSAUD, 1994).

O palato primário ou processo palatino mediano desenvolve-se no final da quinta semana a partir da parte profunda do segmento intermaxilar da maxila, formado pela fusão interna das proeminências nasais médias (ROSS & JOHNTSON, 1972). Inicialmente apresenta-se com um aspecto cuneiforme, com o vértice voltado para a área onde se formará o forame incisivo. Ele forma a parte pré-maxilar da maxila correspondendo apenas a uma pequena parte do palato duro do adulto, ou seja, àquela parte anterior ao forame incisivo onde se situam os dentes incisivos (MOORE & PERSAUD, 1994).

O palato secundário desenvolve-se a partir de duas projeções mesenquimais internas das proeminências maxilares denominadas processos palatinos laterais. Originará as partes duras e mole do palato que se situam posteriormente ao forame incisivo.

Por volta da 6ª semana surgem os processos palatinos laterais, quando o palato primário está finalizando sua fusão. Nesse estágio a língua apresenta crescimento acelerado em direção à cavidade buconasal. Entre a 7ª e 8ª semanas os processos laterais do palato alongam-se movendo-se para uma posição horizontal superior à língua e fusionam-se no plano médio. Num estágio anterior, a língua preenche toda a cavidade oral forçando os processos palatinos a crescer em posição vertical. Assim, com base em estudos experimentais, sabe-se que a horizontalização dos processos palatinos requer uma complicada seqüência de eventos de crescimento da língua, da mandíbula e da cabeça, que possibilitará um espaço supralingual adequado, para que esse evento ocorra. O crescimento da mandíbula envolve o músculo genioglosso, e a cartilagem hióide, que juntamente com o crescimento da espinha cervical e do músculo hioglosso, retrairá o teto da cavidade primitiva (PETERKA & JELINEK, 1981). Segundo FERGUSON, 1988, a elevação dos processos laterais do palato seria influenciada também pela hidratação do ácido hialurônico nas células mesenquimais ali contidas.

Após a horizontalização, os processos palatinos crescem em direção à linha média. Isso ocorre por volta da 8ª semana, e a fusão acontece inicialmente na metade anterior do palato secundário integrando-se ao palato primário e ao septo nasal, e prossegue posteriormente em direção à úvula promovendo o fechamento gradual dos palatos duro e mole.

O tecido ósseo forma-se gradualmente no palato primário constituindo a parte pré-maxilar da maxila. Extensões ósseas partindo dos ossos maxilares e palatinos em direção aos processos laterais do palato formam o palato duro. As partes posteriores estendem-se, fusionam-se e não chegam a ossificar formando o palato mole e sua projeção cônica denominada úvula. A rafe palatina indica a linha de fusão dos processos palatinos laterais.

### **1.3. Formação das Fissuras**

As malformações faciais originam-se quando do desenvolvimento dos arcos branquiais ou faríngeos, e resultam de alterações na migração de células da crista neural na formação dos primórdios ou processos faciais; se o número de células for insuficiente, ocorrerá a fissura do lábio

e/ou palato. As fendas ou discontinuidades faciais, são comuns no período embrionário mas desaparecem com o desenvolvimento das estruturas adultas (STRICKER et al., 1990).

As Fissuras Labiais com ou sem Fenda Palatina, FL(P), podem ser unilaterais, bilaterais ou ainda medianas. As FL(P) podem variar desde uma pequena cicatriz no lábio, até a divisão completa do lábio e da parte alveolar da maxila.

A FL(P) unilateral resulta da não fusão das saliências maxilares do lado afetado com as saliências nasais médias fundidas (MOORE & PERSAUD, 1994).

A FL(P) bilateral ocorre pela não fusão das saliências maxilares com as saliências nasais médias. Na fenda bilateral completa do lábio superior e parte alveolar da maxila, o segmento maxilar prende-se apenas ao septo nasal. As alterações podem ser semelhantes ou não, variando o grau de falha de cada lado.

Um fenda média do lábio superior resulta da fusão incompleta das saliências nasais médias.

A FP pode envolver apenas a úvula, ou pode estender-se por toda a região dura e mole do palato.

Existe ainda o grupo de fissuras palatais submucosas, as quais revelam uma falha na fusão entre as estruturas ósseas e musculares da região, havendo entretanto a fusão do plano mucoso, o que confere ao palato secundário uma falsa idéia de normalidade (VICENTE et al., 1993).

A causa embriológica da FP é o não encontro e não fusão das massas mesenquimais dos processos palatinos, com o septo nasal e/ou com o processo palatino médio ou palato primário (MOORE & PERSAUD, 1994).

As fissuras de palato primário ocorrem no período embrionário, enquanto as fissuras de palato secundário ocorrem no período fetal.

## 2. Classificação

A grande diversidade de formas das malformações faciais dificulta a reunião dessas em um único sistema de classificação eficiente. As condições indispensáveis à obtenção de um bom sistema de classificação incluem uma terminologia simples, clara e precisa; facilidade para a comunicação entre os profissionais de diferentes especialidades; e uma linguagem universal que permita a análise e compreensão dos dados de diferentes centros de reabilitação, sem confusão ou uso de critérios desconhecidos (SILVA FILHO et al., 1992).

DAVIS & RITCHIE, em 1922, agruparam as fissuras em três categorias, tomando como referencial anatômico o rebordo alveolar, sendo:

- Grupo I: Fissuras Pré-alveolares, unilaterais, bilaterais ou medianas, envolvendo somente o lábio;
- Grupo II: Fissuras Pós-alveolares, envolvendo somente o palato (incluindo as submucosas);
- Grupo III: Fissuras Alveolares Completas, unilaterais ou bilaterais, envolvendo lábio, rebordo alveolar, palatos duro e mole;

A segunda classificação das fissuras lábio-palatais foi proposta por VEAU, em 1931, e considerava o grau de comprometimento anatômico dessas estruturas:

- Grupo I: Fissuras do palato mole;
- Grupo II: Fissuras do palato mole e duro, podendo estender-se até o forame incisivo;
- Grupo III: Fissuras completas (lábio, rebordo alveolar e palato) unilaterais;
- Grupo IV: Fissuras completas bilaterais.

As limitações dessas primeiras classificações incentivaram outros pesquisadores a desenvolver sistemas mais eficazes e completos de classificação. A partir da primeira metade do século é que uma inovação importante teve início com a criação de um sistema baseado em padrões embriológicos de fusão dos processos faciais. Este tipo de classificação leva em conta a individualidade embriológica da formação do palato primário e do palato secundário, separados pelo forame incisivo (SILVA FILHO & FERRARI JUNIOR, 1990). O forame incisivo demarca os limites dos palatos primário (parte central do lábio superior e pré-maxila) e secundário (palato duro e mole).

Foi o sistema de classificação sugerido por FOGH-ANDERSEN em 1942, o primeiro a distinguir as fissuras lábio-palatais quanto ao envolvimento do forame incisivo:

- Grupo I: Fissuras do lábio, alcançando ou não o forame incisivo, unilaterais ou bilaterais;
- Grupo II: Fissuras de lábio e palato, unilaterais ou bilaterais;
- Grupo III: Fissuras palatinas isoladas.
- Grupo IV: Fissuras raras da face.

Em 1954, Morley, dividiu as fissuras em três grupos, tomando como referência o processo alveolar (LOFIEGO, 1992):

- Grupo I: Fissuras pré-alveolares, unilaterais, bilaterais ou medianas.
- Grupo II: Fissuras alveolares, palato mole, palato mole e duro ou submucosas.
- Grupo III: Fissuras alveolares, freqüentemente associadas às fissuras de lábio e palato, unilateral, bilateral ou mediana.

Usando nomenclatura diferente KERNAHAN & STARK, em 1958, dividiram as fissuras com base no forame incisivo em:

- Fissura do lábio e da pré-maxila (palato primário);
- Fissura do palato secundário.

Em 1960, Olin classificou as fissuras em quatro grupos (LOFIEGO, 1992):

- Grupo I: Fissura de lábio, somente deste;
- Grupo II: Fissura de palato, somente deste;
- Grupo III: Fissura de lábio e palato envolvendo o processo alveolar;
- Grupo IV: Fissura de lábio e processo alveolar, sem fissura do palato.

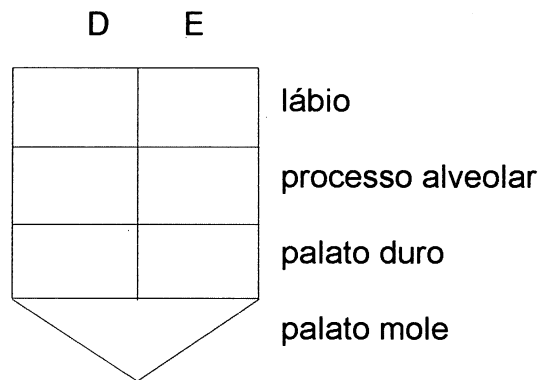
HARKINS em 1962, dividiu as fissuras em três grupos:

- Fissura Pré-palatal: incluindo unilateral, bilateral e mediana;
- Fissura Palatal: incluindo todas as fissuras de palato para frente e para trás do forame incisivo;
- Fissura Pré-palatal e palatal: fissuras completas, unilaterais, bilaterais e combinações de fissura incompleta de lábio e palato.

No mesmo ano VILAR-SANCHO nomeou os elementos que podem estar envolvidos nas fissuras com as letras iniciais das palavras gregas que representam estas estruturas:

- K - Keilos - lábios;
- G - Gnato - rebordo alveolar;
- U - Urano - palato duro;
- S - Stafilos - palato mole.

SCHUCHARDT, em 1964, usou um sistema gráfico para representar as fissuras, preenchendo os espaços correspondentes às partes fissuradas (LOFIEGO, 1992):



Mais didática, embora não aceita universalmente, é a classificação proposta em 1972 por SPINA, da Faculdade de Medicina da USP, que propôs uma terminologia objetiva e prática para ser utilizada pelos clínicos de uma equipe multidisciplinar, incluindo as palavras "forame incisivo" (tabela 1):

- Grupo I ou Pré-Forame Incisivo: as fissuras localizam-se à frente do forame incisivo, podendo afetar o lábio e o rebordo alveolar (palato primário). Subclassificam-se em unilateral, bilateral e mediana, completas ou incompletas. Quando a fissura é unilateral implica em assimetria nasal. Quanto mais extensa, maior a assimetria, e esta é decorrente de um desvio do septo nasal e asa do nariz. Sendo as unilaterais do lado esquerdo as mais freqüentes. Nas bilaterais o envolvimento anatômico é em geral simétrico, comprometendo igualmente ambos os lados; neste caso a pré-maxila é projetada em direção ao ápice do nariz, com inexistência da columela nasal, a pré-maxila é ligada somente ao septo nasal (vômer). Nas fissuras pré-forame incisivo completas o rompimento alcança a base do nariz e o forame incisivo e nas incompletas a extensão da fissura varia na porção anterior ao forame incisivo porém sem alcançá-lo ou romper a base do nariz. Embriologicamente envolvem uma falha na fusão entre a pré-maxila (segmento intermaxilar) e os processos palatinos. Os aspectos clínicos dessa categoria podem variar desde uma fibrose cicatricial no lábio (cicatriz de Keith) até uma ruptura completa do lábio superior, rebordo alveolar e assoalho nasal estendendo-se até a região do forame incisivo. Uma forma rara de fissura pré-forame incisivo pode situar-se na linha média, onde ocorre completa agenesia da pré-maxila e septo nasal; pode ser acompanhada de hiper ou hipotelorismo, no segundo caso geralmente com comprometimento neurológico. Embriologicamente envolve uma falha na fusão dos processos nasais medianos entre si ou até uma ausência completa do segmento intermaxilar (arrinencefalia) (MOORE & PERSAUD, 1994). Raramente pode observar-se uma estreita banda de tecido mole na base do nariz que une as duas vertentes do lábio fissurado, denominada "Banda ou Bandeleta de Simo-

nant”, esta estrutura pode denotar que o processo de fusão ocorreu no tempo certo, entretanto a falha desse processo originou a fissura labial (VICENTE et al., 1993).

- Grupo II ou Transforame Incisivo: as fissuras podem romper a maxila em toda sua extensão, desde o lábio superior, estendendo-se pelo assoalho nasal, rebordo alveolar, palato duro, palato mole até a úvula. É o tipo de fissura mais freqüente. Envolvem o palato primário e palato secundário. Podem ser uni ou bilaterais, porém sempre são completas. As unilaterais do lado esquerdo são as mais freqüentes, sendo o sexo masculino o mais afetado. Resultam da não fusão entre o processo palatino e o segmento intermaxilar em um só lado. As características faciais são semelhantes à Fissura Pré-forame Incisivo Unilateral, com o segmento maior ou não fissurado unido ao septo nasal e o segmento menor ou fissurado deslocado lateralmente. As bilaterais deixam evidentes a projeção da pré-maxila e do lábio, conectados apenas com o septo nasal e o vômer; são formadas pela pré-maxila mais dois segmentos palatinos laterais. O aspecto facial é semelhante ao aspecto da Fissura Pré-Forame Bilateral. Quando a “Bandeleta de Simonart” está presente neste tipo de fissura impede a projeção da pré-maxila e não há grande comprometimento da columela nasal. Este tipo de fissuras decorrem de uma falha na fusão dos processos palatinos entre si e destes com o segmento intermaxilar, apresentando embriologicamente uma extensão mais ampla (MOORE & PERSAUD, 1994).

- Grupo III ou Pós-Forame Incisivo: constituem entidade clínica distinta dos grupos anteriores pois não afeta a estrutura peribucal. Envolvem apenas o palato secundário. Não há comprometimento estético, apenas funcional. As implicações funcionais restringem-se ao mecanismo velofaringeano que é responsável pela ressonância nasal da fala. Decorrem de uma falha na fusão dos processo palatinos. Clinicamente podem envolver manifestações brandas, como a úvula bífida até o rompimento total do palato mole e parte do palato duro, até o forame incisivo, classificando-se como incompletas (quando a fissura não alcança o forame incisivo) ou completas (quando atingem o forame incisivo). As fissuras pós-forame se agravam de trás para frente; porém, pode haver fissuras de palato dura sem o comprometimento do palato mole, o que indica presença de fístulas congênitas. Uma variação, menos freqüente, é o tipo submucoso onde o plano mucoso se encontra íntegro porém, o plano muscular subjacente apresenta-se rompido.

- Grupo IV ou das Fissuras Raras da Face: atingem outras estruturas faciais. Fissuras do tipo oblíqua, se estendem do lábio superior até a borda medial do olho; se originam da não fusão das saliências maxilares com as saliências nasais laterais e medianas. Fissuras faciais laterais ou

transversais correm da boca em direção ao ouvido externo. Fissuras do lábio inferior e mandíbula resultam da não fusão completa das saliências mandibulares do primeiro arco branquial uma com a outra. Nariz bífido é resultado da fusão incompleta das saliências nasais medianas; entre outras (MOORE & PERSAUD, 1994).

KRIENS, 1990, propôs um sistema de classificação e documentação denominado LAHSHAL. O sistema é composto por sete dígitos e permite a descrição das formas de fissuras, inclusive as microformas, utilizando letras maiúsculas para descrever as formas completas e minúsculas para as incompletas. Tendo assim as letras:

“L/l” correspondendo ao lábio;

“A/a” correspondendo ao alvéolo;

“H/h” para o palato duro (hard);

“S/s” para o palato mole (soft).

As microformas são representadas por um asterisco (\*) no local correspondente a letras. A leitura do sistema é feita como na análise de uma radiografia, estando o lado direito do paciente à esquerda e vice-versa. O sistema apresenta pequenas falhas, principalmente no que diz respeito a descrição da fissura submucosa, da úvula bífida e de suas variações (COLLARES et al., 1995).

Em 1992, SILVA FILHO propôs uma modificação para a classificação de SPINA, 1972, acrescentando às Fissuras Transforame Incisivo o subgrupo de fissuras medianas, categoria bastante rara. O fundamento para esta modificação é o fato de estar reservado para as fissuras medianas apenas o primeiro grupo, o que impossibilita a classificação das fissuras medianas que também acometem o palato. Apesar de haver na literatura muitos relatos de fissuras medianas envolvendo o lábio e o palato, os sistemas de classificação só englobam o palato primário no que diz respeito às fissuras medianas. A justificativa para que este tipo de fissura não seja incluído no grupo IV, de Fissuras Raras da Face, é o fato da fissura mediana se apresentar na área do forame incisivo, e as fissuras situadas no Grupo IV estarem desvinculadas da área do forame incisivo (tabela 2).

Tabela 1: Classificação das fissuras segundo SPINA, 1972.

<b>Grupo I: Fissuras Pré-forame Incisivo</b>	Unilateral:	Direita:	Completa Incompleta
		Esquerda:	Completa Incompleta
	Bilateral:	Completa Incompleta	
	Mediana:	Completa Incompleta	
<b>Grupo II: Fissuras Transforame Incisivo</b>	Unilateral:	Direita Esquerda	
	Bilateral		
<b>Grupo III: Fissuras Pós-forame Incisivo</b>	Completa		
	Incompleta		
<b>Grupo IV: Fissuras Raras da Face</b>			

Tabela 2: Proposta de modificação para a classificação de SPINA, 1972.  
Segundo SILVA FILHO, 1992.

<b>Grupo I: Fissuras Pré-forame Incisivo</b>	Unilateral:	Direita:	Completa Incompleta
		Esquerda:	Completa Incompleta
	Bilateral:	Completa Incompleta	
	Mediana:	Completa Incompleta	
<b>Grupo II: Fissuras Transforame Incisivo</b>	Unilateral:	Direita Esquerda	
	Bilateral		
	Mediana		
<b>Grupo III: Fissuras Pós-forame Incisivo</b>	Completa		
	Incompleta		
<b>Grupo IV: Fissuras Raras da Face</b>			

### 3. Aspectos Epidemiológicos

Existem pelo menos duas maneiras de se representar a frequência de uma característica:

- prevalência, que é a frequência ou proporção de indivíduos afetados num dado momento e numa determinada população;
- incidência, que é a frequência de novos casos na população.

Os diversos tipos de fissuras ocorrem com frequências diferentes na população fissurada, sendo as Fissuras Transforame Incisivo mais frequentes. Existindo ainda uma pequena diferença entre as Fissuras Pré-Forame e as Pós-Forame, sendo as Pré-Forame predominantes (ROCHA & TELLES, 1990). Cerca de 80% das fissuras são unilaterais, destas o lado esquerdo está afetado em 70% dos casos; o palato está envolvido em 86% dos casos bilaterais e em 68% dos unilaterais (TOLAVORÁ, 1987; LYNCH & KIMBERLING, 1981).

Quanto às diferenças sexuais observou-se que o sexo masculino é mais comumente afetado pela fissura de lábio e/ou palato, numa proporção de 2:1, apresentando também manifestações mais graves. O sexo feminino é mais comumente e gravemente afetado pela fissura palatal, numa proporção de 1,5:1 (SILVA FILHO & FERRARI, 1990; FOGH-ANDERSEN, 1967).

Com o objetivo de estudar os aspectos epidemiológicos acima citados, vários autores desenvolveram pesquisas acerca da incidência e distribuição dos vários tipos de fissuras nos diferentes grupos étnicos.

FOGH-ANDERSEN, em 1942, relatou pesquisas de incidência realizadas por vários pesquisadores em diferentes países, tais como Davis em 1942, nos Estados Unidos (1 caso para 1170 nascimentos); Peron em 1929, na França (1:942); Gunther em 1931, na Alemanha (1:1000); Sanders em 1934, na Holanda (1:954); Fogh-Andersen em 1939, na Dinamarca (1:665).

Em 1961, FOGH-ANDERSEN, relatou, de um total de 2355 pacientes operados no período de 1938 à 1957, 33,5% com Fissura de lábio, 41,7% com Fissuras de lábio e palato e 24,8% com fissuras de palato. Para avaliar o aumento na incidência das fissuras lábio-palatais, no mesmo trabalho dividiu os dados em períodos de cinco anos, e a proporção de pacientes operados por mil nascidos foi:

- de 1938 a 1942 = 1,31/1000;
- de 1943 a 1947 = 1,37/1000;
- de 1948 a 1952 = 1,46/1000;
- de 1953 a 1957 = 1,64/1000.

Tal aumento foi relacionado à maior sobrevivência de pacientes portadores de fissura, aumentando a hereditariedade como fator etiológico.

Em 1964, GREENE et al., reuniram todos os certificados dos nascidos vivos em quatro estados dos EUA, Califórnia, Havaí, Pennsylvania e Wisconsin; a maior incidência de Fissuras ocorreu no Havaí 1:665; a menor incidência na Pennsylvania 1:859 nascimentos. A raça negra apresentou a menor prevalência (1:1821) e os japoneses a maior (1:674). Também relataram que as Fissuras de lábio e palato apareciam em 44,3% dos casos, Fissuras de lábio em 27,2% e Fissuras palatais em 28,5% dos casos; as fissuras unilaterais foram mais freqüentes e 64,3% localizadas no lado esquerdo. Quanto as diferenças sexuais, relataram que 60% dos pacientes portadores de fissura eram do sexo masculino.

Com a finalidade de avaliar a incidência das fissuras na raça negra, MILLARD & McNEIL, em 1965, realizaram uma pesquisa na Jamaica (90% da população é negra ou miscigenada) que durou quatro anos. A pesquisa constou de 56000 nascimentos, a incidência das Fissura Lábio-Palatais para o total de nascimentos foi de 1:1887.

Em 1966, ALTEMUS, desenvolveu um estudo no Distrito de Columbia, em dois hospitais onde ocorrem cerca de 60% dos nascimentos de crianças negras. Entre 79842 crianças nascidas num período de 10 anos, verificou que 62% dos casos de fissuras ocorriam no sexo masculino.

Com objetivo de estudar a incidência das Fissuras na cidade de Nova York, entre os anos de 1952 e 1962, CONWAY & WAGNER, 1966, verificaram que as Fissuras de palato são mais freqüentes no sexo feminino, independente da raça; as FL são quatro vezes mais freqüentes nos brancos do sexo masculino, quando comparadas aos não brancos do mesmo sexo. A proporção encontrada entre a raça branca e os não brancos foi de 2:1. Cerca de 1/6 dos portadores de fissuras nascidos neste período possuíam uma ou mais malformações associadas.

O trabalho realizado por GREENE, em 1968, resume estudos epidemiológicos publicados entre 1964 e 1967. Grande parte destes trabalhos utilizam certidões de nascimentos que, dentro de certos limites, são válidos para estudos epidemiológicos. GREENE encontrou diferenças geográficas na incidência das fissuras, sendo mais comuns no sexo masculino, com exceção das FP que ocorrem mais no sexo feminino. Os indivíduos da raça amarela são mais afetados seguidos pelos brancos e os negros são os mais resistentes. A maioria das fissuras é unilateral e acontece no lado esquerdo.

Através de avaliação dos trabalhos publicados na Dinamarca, EUA, Islândia e Inglaterra, FOGH-ANDERSEN, em 1971, concluiu que as

FP são geneticamente distintas das FLP, este fato foi comprovado por estudos realizados em gêmeos monozigóticos. Ele também verificou que as FLP ocorrem mais no sexo masculino, as FP são mais frequentes no sexo feminino.

Com o objetivo de tentar determinar possíveis relações epidemiológicas, em 1974, SAXEN, testou os resultados de um estudo epidemiológico anterior em uma segunda amostra de 194 crianças fissuradas. Os resultados mostraram uma incidência muito alta de fissuras na Finlândia, variando entre 1,66 a 1,71%. As variações geográficas foram significativas.

ABYHOLM, 1978a, estudando 1555 pacientes fissurados e operados encontrou 56,9% de indivíduos do sexo masculino e 43,1% do sexo feminino, cuja proporção foi de 1,3:1. O tipo de fissura mais frequente no sexo masculino foi a FLP, ocorrendo em 40,2% dos casos e sendo duas vezes mais comum que no sexo feminino, numa proporção de 1,74:1. O tipo de fissura mais comum no sexo feminino foi a FP, ocorrendo em 51,3%. Quanto às fissuras unilaterais, o lado esquerdo foi o mais afetado, em ambos os sexos. A proporção entre o lado esquerdo e o direito foi de 2,2:1. Observou também que as FLP unilaterais são mais frequentes que as bilaterais.

Em outro trabalho publicado no mesmo ano ABYHOLM, que compreendeu 516657 crianças nascidas vivas na Noruega durante o período de 1967 a 1975, encontrando 918 casos de fissuras. A incidência média foi de 1,78%. A FLP foi a mais frequente (36,8%), seguida pela FL (31,8%) e FP (31,4%). Quanto a sexo, observou-se que 58,7% ocorreram no sexo masculino e 41,3% no feminino (1,4:1).

GARCIA-GODOY, em 1980, estudou 439 casos de fissuras na cidade de São Domingos (República Dominicana), formada por mulatos em sua maioria. Desses, 46,4% ocorreram no sexo masculino e 53,6% no feminino. A FL foi mais frequente (36,4%), seguida pela FP (32,1%) e FLP (31,4%). As fissuras do lado esquerdo foram duas vezes mais frequentes que no direito. Segundo o autor a incidência na República Dominicana varia entre 1:1300 a 1:1429.

Um estudo epidemiológico foi realizado por GOMBOS et al., em 1980, na cidade italiana de Nápoles, durante o quinquênio 1975-1979, com objetivo de verificar a incidência das fissuras nesta cidade. De um total de 177996 nascimentos, constatou-se 64 casos de fissuras, dando uma proporção média de 0,35%. A ocorrência no sexo masculino foi de 56,25% e no feminino de 43,75%.

BONAITI et al., em 1982, desenvolveram um estudo em 126087 nascimentos em vários Hospitais de Paris. Encontraram uma incidência de 0,86% para as FLP e 0,50% para as FP, após a exclusão das síndro-

mes; cerca de 24% das fissuras eram bilaterais, e nos casos unilaterais o lado esquerdo é três vezes mais afetado que o direito.

RINTALA & STEGARS, em 1982, com o intuito de verificar o aumento da incidência de fissuras na Finlândia, realizaram um estudo em 3928 crianças fissuradas, nascidas entre 1948 e 1975, de um total de 2258250 crianças nascidas vivas. Portanto, a incidência foi de 1,74%. Ocorreu um aumento constante na incidência de 1,31% entre 1948 e 1952 para 2,16% entre 1969 e 1975, aumento de 33% em 28 anos. Dentre estas crianças portadoras de fissuras, 55,8% pertenciam ao grupo de FP e 44,2% ao grupo FLP.

IREGBULEM (1982), examinou 21624 crianças no Hospital Universitário da Nigéria, entre 1976 e 1980. Foram oito casos de fissuras registrados, dando uma incidência de 1:2073.

HU et al., 1982, estudando 60 casos de Fissuras de lábio e/ou palato entre 45072 nascimentos, em um período de 10 anos, em Shanghai, encontraram uma incidência de 1,33 por mil nascimentos.

MARAZITA, et al., 1992, coletaram dados demográficos e familiares de indivíduos portadores de FL(P) em Shanghai. A incidência de FL(P) não sindrômicas no período de 1980 a 1987 foi de 1,11 por mil nascimentos, com a proporção sexual de afetados e 1,42M:1F.

MILAN, et al., 1994, em estudo epidemiológico das fissuras de lábio e/ou palato realizado no período de 1981 a 1989, na Itália, encontraram uma prevalência de Fissuras de Lábio e/ou Palato de 0,82 por 1000 nascimentos, e para Fissuras de Palato isoladas a prevalência foi de 0,61 por 1000. Anomalias associadas foram encontradas em 23% dos casos de Fissura de lábio e/ou Palato e em 43% dos casos de Fissura Palatal. Para as fissuras isoladas ocorreu a predominância de indivíduos do sexo masculino nas fissuras de lábio e/ou palato e do sexo feminino nos casos de fissura palatal.

FITZPATRICK et al., 1994, em estudo realizado em 286 casos de crianças portadoras de FL(P), nascidas no oeste da Escócia no período de 1980 a 1985. A prevalência das FL(P) foi de 0,74 por 1000 e para FP foi de 0,79 por mil, perfazendo um total de 1,53 por mil nascimentos. Cerca de 26% dos casos de FL(P) e 39,5% dos casos de FP tinham uma ou mais anomalias congênitas maiores associadas, em mais da metade destes casos um diagnóstico sindrômico ou genético específico foi realizado. Em comparação com outros relatos europeus este estudo mostrou uma alta incidência de anomalias associadas às fissuras, e uma baixa proporção de casos de FL(P):FP.

Com o objetivo de avaliar a prevalência de anomalias congênitas em 13 países Europeus, STOLL, em 1995, publicou um trabalho, quatro grupos de anomalias particularmente notadas na Europa; entre

elas a fissura de lábio e/ou palato. As fissuras tiveram uma prevalência muito aumentada na Dinamarca e na Holanda que em outros países Europeus.

Em trabalhos mais recentes, a incidência das fissuras de lábio e palato apresentam índices que variam entre 1,5 e 1,7 por mil, colocando-as em segundo lugar na relação das anomalias congênitas mais frequentes, considerando-se que a incidência das cardiopatias congênitas variam de 4 a 8 por mil nascimentos (CARTER, 1976; PROFFIT, 1986). Segundo SPINA, 1972, a incidência parece ser a mesma e variar pouco nos diferentes países; no entanto, observa-se uma variação considerável da freqüência das fissuras em grupos raciais distintos. Elas ocorrem mais freqüentemente entre Índios Americanos (3,6 por mil nascimentos), Orientais Japoneses (2,1 por mil) e Orientais Chineses (1,7 por mil) (JARVIS & GORLIN, 1972; CHING & GHUNG, 1974; LOWRY & TRIMBLE, 1977; KOGUCHI, 1980; NATSUME & KAWAI, 1986) do que entre Caucasóides (0,7-1,89 por mil). A variação da incidência entre Caucasóides pode ser atribuída aos métodos de averiguação no que se refere principalmente ao tamanho da amostra e a inclusão de natimortos, abortos e portadores de síndromes associadas às fissuras (VANDERAS, 1987). Uma menor incidência foi observada entre Negros (0,3 por mil). Tem-se sugerido que o costume de certas tribos africanas de eliminarem crianças que nascem com malformações, diminuiria consideravelmente a freqüência dessas anomalias nessas populações. Também a dificuldade de sugar o leite materno, fonte quase exclusiva de alimentação em tribos não civilizadas da África e de outros países, reduziria a chance de sobrevivência de crianças nascidas com fissuras mais graves (VANDERAS, 1987).

No Brasil, o primeiro no levantamento epidemiológico, realizado em Bauru, São Paulo, em 1968, por NAGEM FILHO et al., foram examinadas 13429 escolares da cidade, entre os quais foram encontrados 20 casos de fissuras, estabelecendo um taxa de ocorrência de 1:650. Do total de casos encontrados, as fissuras ocorreram numa freqüência de  $\frac{1}{4}$  na relação branco/não branco. Quanto à prevalência, não houve diferença significativa entre o grupo branco e negro. as fendas labiais unilaterais esquerdas predominaram no sexo masculino e foram mais comuns do que as unilaterais direitas ou as bilaterais.

Os dados publicados por ARCE-GOMEZ e cols., 1968, de estudos realizados em regiões urbanas e rurais de Minas Gerais e da cidade de Curitiba, relatam uma incidência para FLP de  $0,82 \pm 0,14$  por mil nascimentos entre negros e mulatos do sul de Minas. Para as FP isoladas a prevalência foi de  $0,06 \pm 0,03$  por mil, tanto para a raça branca como para a não branca.

Em São Paulo, FONSECA & REZENDE, 1971, relataram a frequência das fissuras de 1,16 por mil nascimentos. Também encontraram maior incidência das fissuras em crianças do sexo masculino, e maior incidência de Fissuras de lábio e palato, e o lado predominante da lesão foi o esquerdo.

Em estudo epidemiológico realizado por CANDIDO (1978), em dois Hospitais de Porto Alegre, no período de 1970 a 1974, entre 23874 nascimentos a incidência total das fissuras foi de 0,67 por mil; a incidência das FLP foi de 76,2% e das FP de 23,8%. A autora não encontrou associação significativa entre as fissuras e o sexo ou a raça dos portadores.

Em Curitiba, OLIVEIRA, 1985, analisou 18187 escolares de 1º e 2º graus, e encontrou 32 casos de portadores de fissuras (1:569). Em 1986, OLIVEIRA, analisou 13536 registros de nascimentos da mesma cidade, e encontrou apenas 9 casos de fissuras, obtendo uma incidência de 1 caso para cada 1504 nascimentos.

Segundo CAPELOZZA, 1987, a ocorrência das fissuras lábio-palatais no Brasil corresponde a 1:569 nascimentos.

A reunião de dados obtidos em registros de Hospitais de oito países da América Latina entre os anos de 1967 e 1981, permitiu a MENEGOTTO & SALZANO, 1991b, estimar a incidência média das fissuras lábio-palatais em 0,87 por mil nascimentos. A incidência no Brasil foi de 0,85 por mil nascimentos.

COLLARES et al., 1995, em levantamento realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, estimou a prevalência de um caso para cada 757,7 nascimentos (entre nativos e natimortos).

PEREIRA, em 1995, analisando 963 pacientes do Hospital de Pesquisa e Reabilitação de Lesões Lábio Palatais de Bauru (HPRLLP), observou que 73% apresentavam fissura de lábio com o envolvimento de palato e 27% apenas fissura de lábio. As fissuras unilaterais foram mais frequentes que as bilaterais (70,4%). Entre as unilaterais, as do lado esquerdo foram 2 vezes mais frequentes. Uma hipótese para tentar explicar este fato seria uma maior pressão do fluxo sanguíneo do lado direito da face do embrião (TOLAVORÁ, 1987), porém tal hipótese não foi confirmada.

COLLARES et al., 1995, em estudo realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, revendo registros de nascimentos ocorridos neste hospital no período de fevereiro de 1983 a julho de 1993, encontrou incidência maior para os caso de fissuras envolvendo lábio e palato; e dos casos de fissuras unilaterais, o lado esquerdo esteve mais envolvido.

O aumento observado na incidência das fissuras em certos países tais como Dinamarca e Finlândia (FOGH-ANDERSEN, 1967; RINTALA et al., 1983) tem sido em parte atribuído a melhoria das condi-

ções funcionais e estéticas, que por sua vez contribuíram para uma melhor performance reprodutiva dos indivíduos afetados e conseqüente acúmulo de genes para fissuras na população; melhoria esta resultante do aprimoramento das técnicas cirúrgicas (LYNCH & KIMBERLING, 1981).

Uma possível explicação relacionada às diferenças observadas quanto ao sexo na incidência e gravidade das fissuras de palato foi proposta por MESKIN et al., em 1968, e corroborada por BURDI & SILVEY, 1969. Segundo eles, o palato secundário de embriões femininos se fecha numa velocidade mais lenta quando comparado com embriões masculinos deixando os primeiros expostos por um período maior à ação de substâncias teratogênicas. Os autores definiram como período crítico para o fechamento do palato secundário, em embriões masculinos e femininos, a 7<sup>a</sup> e 8<sup>a</sup> semanas do desenvolvimento embrionário.

## 4. Aspectos Etiológicos

Apesar dos inúmeros trabalhos científicos realizados em diversas partes do mundo, a determinação e a influência dos fatores etiológicos responsáveis pelas Fissuras Lábio-Palatais continua bastante polêmica. Acredita-se que estejam predominantemente relacionadas ao componente genético, ocorrendo influências ambientais em graus variáveis, e relações com alterações gênicas, cromossômicas, agentes virais e teratogênicos (THOMPSON et al., 1991).

Parece existir um consenso de que a Fissura de Lábio com ou sem o envolvimento do Palato (FL/P), é etiologicamente diferente da Fissura de Palato isolada (FP). Apesar desta diferença, sabe-se de fatores que podem colaborar para a formação dos dois tipos de fissuras.

A velocidade de movimentação dos processos nasais em direção um ao outro poderia ser um importante fator na determinação da suscetibilidade às fissuras. Uma movimentação lenta de um ou ambos os processos, aumentaria a probabilidade de uma fusão inadequada, e teratogênicos que afetassem a migração desses processos poderiam atuar por um intervalo de tempo maior. Segundo BURDI & SILVEY, 1969, existe um tempo máximo de atraso que permitiria a fusão dos processos envolvidos denominado “nível limiar”.

Outro fator importante seria a distância através da qual a migração dos processos deve acontecer. Essa distância estaria relacionada e poderia ser influenciada por fatores genéticos e ambientais que determinassem a estrutura básica e o formato da face. Em humanos, fissuras associadas a síndromes ou com ocorrência em famílias caracterizadas por face larga poderiam ser parcialmente explicadas pela grande distância entre as estruturas coalescentes (WARD et al. 1994).

Pode-se citar também a direção de crescimento dos processos nasais e maxilares, como um possível fator envolvido na formação das fissuras. Uma correta justaposição dessas estruturas facilitaria a infiltração pelo mesênquima que é o fator responsável pela fusão das mesmas.

A migração das células da crista neural também se constituiria em fator importante para o desenvolvimento normal da face. Fatores genéticos e ambientais poderiam interferir na quantidade e na migração das células da crista neural que originam a maior parte do mesênquima das proeminências faciais, resultando em um contato impossível ou inadequado entre as mesmas. Tal afirmação já foi comprovada experimentalmente através da extirpação das células da crista neural em embriões de aves, e administração de teratogênicos, tais como raios X, cádmio e alcalóides a embriões de mamíferos. Os resultados encontrados foram redu-

ção da quantidade de células da crista neural com conseqüente diminuição do mesênquima dos processos faciais e impedimento de coalescência dessas estruturas (ETO et al., 1975; JOHNSTON, 1980).

A Fenda Palatina Isolada pode ser atribuída a um crescimento exagerado do tecido no centro do palato primário, que representaria um distúrbio da fusão normal dos processos palatinos entre si, com o septo nasal e/ou com o palato primário. Isso acontece em decorrência de certos fatores tais como: (1) ausência de força na movimentação dos processos faciais; (2) menor velocidade de fusão dos processos faciais; (3) interferência da língua. Acredita-se que durante a formação do palato, a persistência da língua entre os processos palatinos resulta em fissuras do palato secundário (SANDHAM, 1985).

Usando métodos antropométricos, PROCHAZKOVA & VINSOVA, em 1995, examinaram uma amostra composta por famílias de 52 crianças portadoras de FP e 75 famílias controle sem história de FP. Os resultados foram que em 32 pais e em 25 mães de crianças com FP as variáveis foram significativamente diferentes dos controles. Estes resultados suportam a hipótese de que existem características morfométricas craniofaciais diferenciadas nos pais de crianças com FP.

#### **4.1. Fatores genéticos**

As fissuras faciais podem ocorrer como malformações isoladas ou associadas a síndromes genéticas com herança mendeliana, síndromes com malformações múltiplas ou síndromes que resultam de aberrações cromossômicas.

Excluídos esses casos que, são pouco freqüentes, os restantes podem ser explicados, de acordo com a maioria dos autores, por fatores predisponentes que respondem a um modelo multifatorial poligênico com limiar de expressão (CARTER, 1976; FRASER, 1976). Segundo este modelo, a predisposição à fissura depende de fatores genéticos e ambientais, e é representada por uma curva de distribuição normal com um valor limiar de expressão, além do qual os indivíduos são afetados. De acordo com FALCONER (1965), esses fatores genéticos são de natureza quantitativa, poligênica e aditivos.

Nesse modelo, o risco de recorrência para familiares é maior quando o probando é do sexo menos afetado pois seu nível limiar é mais alto que o do sexo mais afetado, e então deve carregar um número maior de genes para a característica em questão (FRASER, 1970).

A concentração familiar das FL(P) é comumente encontrada em diferentes populações investigadas na Europa, Estados Unidos, China e América Latina (MENEGOTTO & SALZANO, 1991a) sugerindo o envolvimento de genes maiores na suscetibilidade às fissuras. Segundo FOGH-ANDERSEN (1967) a hereditariedade seria o fator etiológico mais importante na determinação das FL(P), sendo responsável por 40 a 50% dos casos.

Utilizando-se de análises genéticas mais complexas tentou-se confrontar a hipótese de genes maiores com baixa penetrância com a da herança multifatorial (LALOUEL et al., 1981, 1983). Um gene maior foi detectado em populações dinamarquesas e inglesas com contribuições multifatoriais na segunda (MARAZITA et al., 1986; CHUNG et al., 1986). Em estudo realizado no Japão o modelo multifatorial foi o que melhor se ajustou à casuística (CHUNG et al., 1986); enquanto nos Estados Unidos, ajustou-se a um modelo de gene dominante com baixa penetrância (HETCH et al., 1991). Na China a casuística ajustou-se a um modelo de gene recessivo com baixa penetrância (MARAZITA et al., 1991). No Chile as evidências obtidas em estudos semelhantes sugerem um gene dominante com penetrância incompleta (PALOMINO et al., 1991; BLANCO et al., 1993). Na Índia, RAY et al., 1993, encontraram evidências de um gene dominante ou codominante como modo de herança das FL(P). Segundo CHUNG et al., 1986, apenas uma parcela das FL(P) seria determinada pela ação de um gene maior enquanto as restantes seriam o produto de interações entre fatores genéticos e ambientais difíceis de se distinguir, ou ainda o produto da ação de teratógenos.

Em resumo, os modelos propostos para a herança das FL(P) são os que se seguem:

1. Modelo monogênico com penetrância incompleta (FOGH-ANDERSEN, 1942).
2. Modelo multifatorial com limiar de expressão onde a ocorrência de FL(P) depende de efeitos aditivos de vários genes com efeitos menores somados à interação ambiental (CARTER, 1969, 1976; FRASER, 1976).
3. Modelo misto: um gene principal com modificações multifatoriais (CHUNG et al., 1986).
4. Interação de múltiplos locos (oligogenes) (FARRAL & HOLDER, 1992).

Estudos de associação e ligação, têm ampliado as análises de segregação e sugerido múltiplos genes principais, denominados oligogenes, como responsáveis pelas FL(P). Uma associação detectada entre FL(P) e alelos de um gene específico sugerem sua participação na etiologia das FL(P). Os estudos de associação que buscam identificar esse gene principal se efetivam através da comparação da variabilidade gené-

tica do loco gênico candidato num grupo de indivíduos fissurados, quando comparados com controles não relacionados.

Genes candidatos têm sido definidos através de:

- conhecimento de sua atuação na palatogênese normal e anormal em roedores;
- a sua proximidade a aberrações cromossômicas;
- a sua proximidade a locos que determinam síndromes onde as FL(P) também se manifestam.

Alguns autores têm demonstrado que certos componentes da matriz extracelular e fatores solúveis, tais como glicocorticóides, fatores de crescimento epidérmico, fatores alfa e beta de transformação do crescimento, são importantes na formação das estruturas palatais. ARDINGER et al., 1989, encontraram evidências de associação entre o loco do TGFA (fator alfa de transformação do crescimento) as FL(P). A associação com TGFA é interessante pois talvez seja a forma embrionária do EGF (fator de crescimento epidermal), fatores esses que regulam a formação do palato uma vez que determinam a proliferação e diferenciação de células epiteliais e palatais tanto "in vitro" quanto "in vivo" (PRATT et al., 1980). Alguns estudos associam o polimorfismo do TGFA com a fissura do palato, caracterizando-o como um loco de suscetibilidade para as fissuras palatais (FITZ-PATRICK et al., 1993; SHIANG et al., 1993).

CHENEVIX-TRENCH et al., 1992, relataram, numa amostra australiana de pacientes com FL(P) não relacionados, associação com o receptor do ácido retinóico (RARA). Em 1995, JURILOFF & MAH mapearam um loco principal para FL(P) em camundongos, denominado CLF1, em uma região do cromossomo 11 homóloga à região do loco RARA em humanos, reforçando tal hipótese.

O receptor beta do retinóide X (RXRB) é um membro da família de receptores nucleares RXR, que inclui outros membros. Em 1993, FITZGIBBON et al., confirmaram a localização do gene RXRB no cromossomo 6, na mesma banda do complexo HLA (que é o Complexo Principal de Histocompatibilidade Humano). Considerando-se o papel do ácido retinóico na morfogênese e como agente teratogênico (ROWE et al., 1991) é interessante notar que RXRB, foi localizado no braço curto do cromossomo 6 onde existem evidências de um loco para fissura orofacial não sindrômica (OFC1), conforme sugerido por estudos de genealogias realizados por EIBERG et al. (1987). Seus estudos indicaram ligação entre o loco F13A (fator de coagulação sangüínea FXIII) e o loco OFC1. OLAISEN et al., 1985, já haviam descrito anteriormente a existência de ligação entre o loco F13A e o HLA. Acredita-se que a associação descrita com F13A seja importante apenas como marcador genético clássico já que em vários estudos a região HLA se apresenta como uma região fértil

à investigação por conter genes que controlam o desenvolvimento sendo assim, provavelmente envolvidos com a etiologia das FL(P).

Fundamentado no conhecimento da alta densidade de produtos gênicos HLA na superfície das células e no conceito de que interações e mudanças na superfície celular poderiam interferir na embriogênese, RAPAPORT et al., 1979, sugeriu a hipótese de que produtos de genes HLA ou a ele ligados, poderiam estar envolvidos com o desenvolvimento das malformações faciais.

A hipótese acima foi reforçada pelas observações experimentais de TERASAKI et al. realizadas em 1970, de uma alta incidência de anomalias congênitas nos descendentes cujas mães desenvolveram anticorpos HLA no curso de uma gestação. Investigando os possíveis aspectos imunogenéticos relacionados ao HLA, RAPAPORT & BACH, 1973, realizaram tipagem sorológica em famílias com FL(P) e análises de segregação e associação com os antígenos sorologicamente detectados. Não constataram associação com qualquer antígeno HLA mas demonstraram uma alta incidência de não reatividade em MLC (Mixed Leucocyte Culture) entre pais e descendentes nas famílias com FL(P). Havia que se considerar que os pais em questão não compartilhavam haplótipos e os descendentes eram heterozigotos.

Os relatos de EIBERG et al., 1987, a respeito da associação das FL(P) com HLA concordam com investigações anteriores realizadas por Van DYKE et al., 1980, e WATANABE et al., 1984, que observaram uma frequência aumentada de determinados antígenos HLA nos pacientes fissurados quando comparados com controles. MEHRA & VERMA, 1991, relataram uma frequência significativamente aumentada dos antígenos HLA-B21 em pacientes com FL(P) enquanto HLA-A26 e HLA-B14 estavam aumentados em pacientes com FP. Em conjunto, os poucos trabalhos existentes nessa área sugerem uma relação entre HLA e a origem multifatorial das anomalias craniofaciais, apesar de seu papel não estar ainda elucidado.

Existem evidências experimentais de que genes ligados ao MHC, poderiam determinar alterações no desenvolvimento embrionário ou falhas reprodutivas, dentre os quais as anomalias craniofaciais (GILL III, 1994). Entende-se por falha ou defeito reprodutivo qualquer alteração que aconteça durante o desenvolvimento embrionário incluindo as malformações congênitas.

Existe uma grande homologia entre os principais complexos de histocompatibilidade nas diferentes espécies de mamíferos já investigados. Dentre esses, os mais intensivamente investigados, H-2 em camundongos e RT1 em ratos, têm permitido análises comparativas quando se busca esclarecer essa questão. Em camundongos próximo ao H-2 existe

um outro sistema denominado Complexo *T/t*. Em ratos foi descrito o *Grc* (Growth and reproduction complex) ligado ao RT1. Esses genes regulam o desenvolvimento embrionário e existem evidências sugestivas que ocorram em humanos. Alelos mutantes desses genes determinam um amplo espectro de anomalias do desenvolvimento que variam desde mortes intrauterinas, até alterações de estruturas ósseas e faciais.

GILL III, (1994), fundamentado em investigações de várias décadas sobre a participação do MHC na embriogênese, propõem o que ele denomina "modelo genético" para explicar as alterações do desenvolvimento embrionário. Sua hipótese é que certos haplótipos MHC possam conter locos homólogos àqueles dos complexos *T/t* e *Grc*. Os estudos realizados por GILL, 1994, investigam em especial o compartilhamento de antígenos HLA entre casais com abortos recorrentes. Seus dados sugerem que o compartilhamento de três ou mais antígenos HLA, se constituiria num padrão primário, reflexo do compartilhamento de um outro segmento cromossômico adjacente. O aspecto crítico seria o compartilhamento desse segmento onde se situam os genes responsáveis pelo controle da reprodução e da embriogênese. Quando aí houvessem genes recessivos letais e semiletais em homozigose, estes poderiam estar influenciando negativamente e contribuindo para as alterações observadas durante o desenvolvimento embrionário.

Apesar da etiologia da FP em humanos não estar ainda totalmente elucidada, alguns estudos sugerem que a suscetibilidade à fenda palatal não incluiria um componente poligênico mas apresentaria uma suscetibilidade monogênica aos teratógenos ambientais.

BECKER et al., 1976 evidenciou que o grau de suscetibilidade aos corticosteróides está relacionada ao HLA. BONNER et al., 1978 mostrou uma associação significativa entre FL(P) e o HLA.

As reações imunes podem influenciar o efeito dos teratógenos químicos ambientais em três níveis:

1. Alterando o metabolismo do fígado materno e/ou a farmacocinética do teratógeno.
2. Alterando a resposta da placenta ao teratógeno.
3. Alterando a transferência do teratógeno (ou seus metabólitos ativos) para o embrião.

#### **4.2. Fatores ambientais**

Os fatores ou agentes ambientais associados à ocorrência das FL(P) foram identificados por informação de familiares de portadores de

fissura, e muitos deles tiveram sua eficácia comprovada, em estudos de teratologia experimental, em animais cujo comportamento embriológico é semelhante ao do homem no início da morfogênese. Os fatores ambientais mais comumente relacionados às FL(P) são:

◆ **Aspectos Maternos**: certas alterações morfológicas, bem como da fisiologia do útero podem levar a variações da embriogênese que culminam com o nascimento de uma criança portadora de fissura. As alterações morfológicas estão associadas com a topografia do útero e com a situação do embrião na cavidade uterina. Estas circunstâncias podem acarretar modificações fisiológicas que diminuem o fluxo sanguíneo. A conseqüente hipoxia tecidual agrava-se com o ritmo acelerado de desenvolvimento das estruturas embrionárias (MODOLIN & CERQUEIRA, 1993). Há menção às variações da pressão do líquido amniótico que conduziriam ao aparecimento das fissuras. MILAN et al., 1994, encontraram epilepsia como único fator materno de risco para ocorrência de fissuras, e também uma associação entre as fissuras e consangüinidade entre os pais. BONAITI, 1982, estabeleceu uma relação positiva entre mães epiléticas ou diabéticas e filhos portadores de fissuras.

◆ **Estresse**: o conjunto de reações que perturbam a homeostase com aumento da atividade das glândulas supra-renais, pode-se associar com malformações do terço médio da face (MODOLIN & CERQUEIRA, 1993).

◆ **Infecções**: certas viroses, com evidente neurotrofismo, podem atingir a placa neural, e graças a sua ação citopatogênica, comprometer a atividade mesenquimal com conseqüente alteração da embriogênese. Como exemplo cita-se o vírus ECHO (Enteric Cytopathogenic Human Organ), o vírus da rubéola, varíola e herpes-zoster. Também uma infestação, a toxoplasmose, que atinge o embrião por via transplacentária pode determinar o nascimento de uma criança fissurada (MODOLIN & CERQUEIRA, 1993). O sarampo, a varicela e a gripe continuam sob suspeita de participação na formação das fissuras (GOMBOS et al., 1979). Estas infecções virais têm sido relacionadas a variações sazonais, uma vez que elas têm uma tendência sazonal.

◆ **Nutricionais**: experimentalmente muitas deficiências nutricionais, em especial as vitamínicas, têm sido consideradas teratogênicas. No entanto, quando se considera a espécie humana, os resultados não são conclusivos, apesar das evidências, de que a deficiência de vitamina B12, tiamina, ácido fólico e a hiperavitaminose A, estejam envolvidas com a ocorrência de fissuras. PICK & EVANS em 1981, demonstraram a inibição do crescimento das conchas palatais num experimento em camundongos submetidos a uma hiperavitaminose A. Ficou evidente uma síntese reduzida de DNA nesses processos palatinos, seu tamanho diminuído bem como a ocorrência de fendas palatais.

♦ **Químicos:** a avaliação do papel dos agentes químicos é difícil. A maioria dos estudos são retrospectivos somados ao fato de que apenas 20% das mulheres grávidas não ingerem qualquer droga química durante a gestação. Alguns desses compostos têm sido considerados teratogênicos, podendo provocar fendas faciais. Citam-se: a aminopterina, que é antagonista do ácido fólico; a hidantoina e a trimetadona, que são drogas anticonvulsivantes. Dos agentes antipsicóticos e ansiolíticos citam-se: o fenobarbital, fenotiazina e os benzodiazepínicos. Quase todas as substâncias utilizadas como antitumorais foram demonstradas ser potentes teratógenos no campo experimental com notável variedade de efeitos, seja do ponto de vista qualitativo como quantitativo (CAPELOZZA FILHO et al. 1988). GOLDING et al., 1983, relataram influência do uso de antieméticos durante a gravidez na ocorrência de fissuras.

Em um estudo caso-controle ABRISHAMCHIAN et al., 1994 relataram um risco aumentado de FL(P) com a terapia anticonvulsivante ministrada a mães epiléticas. Seus dados concordam com uma revisão da literatura realizada por KELLY em 1984 que notou que em 5155 descendentes de mães epiléticas que tomavam remédios, a frequência de fissuras era da ordem de 13,8/1000, nove vezes maior que a esperada (1,5/1000). HABIB, 1978, concluiu que existe uma frequência maior de crianças portadoras de fissuras, cujas mães epiléticas tomaram anticonvulsivantes. Existem evidências de que a aspirina em altas doses (salicilatos), quando ingerida durante a gravidez, pode interferir com o desenvolvimento do embrião (MODOLIN & CERQUEIRA, 1993). Existem relações bem documentadas de que o álcool provoca anormalidades craniofaciais (SAXEN, 1974). SAXEN, 1974, ERICSON, 1979, e KHOURY, 1987, relataram aumento na frequência de crianças com fissuras filhas de mães fumantes (mais de cinco cigarros por dia durante a gestação). Segundo McCOMB, 1989, apenas o ácido retinóico, a hidantoina e o álcool influenciam diretamente na morfogênese facial.

♦ **Hormonais:** muitos hormônios sintéticos foram amplamente utilizados para evitar abortos. O dietilestilbestrol provocou uma série de alterações em estruturas reprodutivas (útero, trompas, vagina) em mulheres cujas mães o utilizaram durante a gestação. Os homens apresentaram alterações testiculares, sob as mesmas condições. Experimentalmente os corticosteróides provocam fendas palatais. Os dados obtidos em humanos necessitam ser ampliados para que se possa analisar melhor a influência dos corticosteróides na etiologia das fissuras faciais.

♦ **Substâncias Químicas Ambientais:** agrotóxicos, herbicidas (SHY & GORDON, 1981).

Com referência a esses dois últimos tópicos, DAVIS & BRADLOV, 1995 sugeriram que substâncias químicas por eles denomi-

nadas xenoestrogênios (estrogênios estranhos) poderiam ser responsáveis por uma série de alterações do desenvolvimento em animais. Os xenoestrogênios, introduzidos no organismo e assimilados do ambiente, imitariam a ação dos estrogênios produzidos na célula ou alterariam sua atividade hormonal.

Os compostos abaixo listados são os mais conhecidos e investigados em testes laboratoriais como xenoestrogênios:

Compostos orgânicos clorados:

- Atrazina, amplamente utilizado contra ervas-daninhas.
- Chlordane, contra térmitas.
- DDT, inseticida banido em 1972 mas virtualmente presente em todos os organismos pois persiste no ambiente.
- Endosulfan, inseticida amplamente utilizado.
- Metóxicloro, inseticida semelhante ao DDT.

Plásticos:

- Bisphenol A, produto de clivagem dos policarbonatos e liberado nos fluidos quando aquecido.
- Nonylphenol, utilizado em embalagens plásticas, liberado nos fluidos à temperatura ambiente.

Fármacos:

- Estrogênios sintéticos, entre eles o dietilestilbestrol utilizado como componente da pílula anticoncepcional e em terapias de reposição hormonal.
- Cimetidina, utilizado no tratamento da úlcera.

Óleos combustíveis:

- hidrocarbonetos aromáticos, componente do petróleo, podendo ser facilmente inalado da gasolina e de seus produtos de combustão.

## 5. Conclusão

A melhor abordagem para uma alteração é prevenir seu aparecimento. Porém, no caso das FL(P), não se conhece um teratígeno universal que possa causá-las em humanos. O momento da administração de teratógenos parece ser significativo no caso das Fissuras Palatinas, principalmente no que se refere ao período de morfodiferenciação, fechamento e fusão das estruturas orofaciais. O estágio crítico para a fusão do lábio e do palato localiza-se entre a 6ª e a 9ª semanas de gestação e a ingestão de drogas neste período pode causar alterações no desenvolvimento.

Os fatores ambientais são importantes e a possível prevenção para as FL(P) pode resultar de duas medidas:

- estabelecimento de um meio intra-uterino ótimo, principalmente no primeiro trimestre;
- aconselhamento genético, baseado nos riscos de recorrência, uma vez que a presença de um afetado coloca a família em uma condição de risco.

A melhor maneira de se calcular o risco de recorrência para alterações multifatoriais, como as FL(P), é o risco empírico, que é simplesmente a recorrência observada em famílias semelhantes para o mesmo grau de parentesco, ou seja, é uma média para população e não é exato para determinada família.

O risco de recorrência é mais alto para parentes mais próximos (1º grau) de afetados; pode ser elevado pela presença de mais de um afetado na família, um afetado do sexo menos suscetível (feminino no caso das FLP) ou por casamentos consangüíneos (THOMPSON et al., 1991).

As implicações do aconselhamento genético são muito importantes, pois as informações fornecidas durante a sessão podem ser um fator importante no planejamento familiar. Enquanto para um casal normal com um filho portador de FL(P) isolada, o risco de recorrência é de cerca de 4%, para um casal com filho portador de uma síndrome com fissura o risco pode aumentar para 25 ou 50% dependendo do padrão de herança da síndrome.

Para melhor entendimento da base genética e do tratamento das malformações faciais configurou-se uma abordagem e orientação multidisciplinar que procura diminuir os transtornos estéticos, funcionais e psicológicos, muitas vezes responsáveis pela discriminação dos indivíduos afetados.

## 6. Referências Bibliográficas

- ABRISHAMCHIAN, A.R.; KHOURY, M.J.; CALLE, E.E. The contribution of maternal epilepsy and its treatment to the etiology of oral clefts: A population based case-control study. **Genet.-Epidemiol.**, v.11, n.4, p.343-351, 1994.
- ABYHOLM, F.E. Cleft lip and palate in Norway. I. Registration, incidence, and early mortality of infants with CLP. **Sacnd. J. Plast. Reconstr. Surg.**, v.12; p.29-34, 1978a.
- ABYHOLM, F.E. CLP in Norwegian population. II. A numerical study of 1,555 CLP. Patients admitted for surgical treatment. **Sacnd. J. Plast. Reconstr. Surg.**, v.12; p.35-43, 1978b.
- ALTEMUS, L.A. The incidence of cleft lip and palate among North American Negroes, **Cleft Palate J.**, v.3, p.357-361, 1966.
- ARCE-GOMEZ, B.; et al. Frequência e riscos da recorrência de fissuras lábio-palatinas. **Rev. Paul. Med.**, v.72, p.239-246, 1968.
- ARDINGER, H.H.; BUETOW, K.H.; BELL, G.I.; BARDACH, J.; VanDERMARK, D.R.; MURRAY, J.C. Association of genetic variation of the transforming growth factor alfa gene with cleft lip and palate. **Am. J. Hum. Genet.**, v.45, p.348-353, 1989.
- BECKER, B.; SHIN, D.H.; PALMBERG, P.F.; WALTMAN, S.R. HLA antigens and corticosteroid response. **Science**, v.194, p.1427-1428, 1976.
- BLANCO, C.R.; PALOMINO, Z.H.; RAMEAU, M.M.X.; INIGUEZ, H.V.; RUIZ, T.A.; JARA, S.L. Evidence for a major gene in the susceptibility to cleft lip/palate: Segregation analysis in the Chilean population. **REV. MED. CHILE**, v.121, n.11, p.1258-1268, 1993.
- BONAITI, C. et al. An epidemiological and genetic study of facial clefting in France. I. Epidemiology and frequency in relatives. **J. Med. Genet.**, v.19, p.201-205, 1982.
- BONNER, J.J.; TERASAKI, P.I.; THOMPSON, P.; HOLVE, L.M.; WILSON, L.; EBBIN, A.J.; SLAVKIN, H.C. HLA phenotype frequencies in individual with cleft lip and/or palate. **Tissue Antigens**, v.12, p.228-232, 1978.
- BURDI, A.R.; SILVEY, R.G. Sexual differences in closure of the human palatal shelves. **Cleft Palate J.**, v.6, p.1-7, 1969.
- CANDIDO, I.T. **Epidemiologia das fendas de lábio e/ou palato: estudo de recém-nascidos em dois hospitais de Porto Alegre no período de 1970 a 1974.** Porto Alegre, 1978. Tese. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

- CAPELOZZA FILHO, L.; ALVARES, A.L.G.; ROSSATO, C.; VALE, D.M.V.; JANSON, G.R.P.; BELTRAMI, L.E.R. . Conceitos vigentes na etiologia das fissuras labiopalatinas. **Rev. Bras. Cir.**, v.78, n.4, p.233-240, 1988.
- CAPELOZZA FILHO, L.; MIRANDA, E.; ALVARES, A.L.G.; ROSSATO, C.; VALE, D.M.V.; JANSON, G.R.P.; BELTRAMI, L.E.R. Conceitos vigentes na epidemiologia das fissuras lábio-palatais. **Rev. Bras. Cir.**, v.77, n.4, p.223-230, 1987.
- CARTER, C.O. Genetic of common disorders. **Br. Med. Bull.**, v.25, p.52-57, 1969.
- CARTER, C.O. Genetic of common single malformations. **Br. Med. Bull.**, v.32, p.21-26, 1976.
- CERVENKA, J. African mask with cleft lip and palate. **Cleft Palate J.**, v.21, p.38-40, 1984.
- CHENEVIX-TRENCH, G.; JONES, K.; GREEN, A.C.; DUFFY, D.L.; MARTIN, N.G. Cleft lip with or without cleft palate: associations with the transforming growth factor alpha and retinoic acid receptor loci. **Am. J. Hum. Genet.**, v. 51, p. 1377-1385, 1992.
- CHING, G.H.; CHUNG, C.S. A genetic study of cleft lip and palate in Hawai. Interracial crosses. **Am. J. Hum. Genet.**, v.26, p.162-176, 1974.
- CHUNG, C.S.; BIXLER, D.; WATANABE, T.; KOGUCHI, H.; FOGH-ANDERSEN, P. Segregation analysis of cleft lip with or without cleft palate a comparasion of Danish and Japanese data. **Am. J. Med. Genet.**, v.39, p.603-611, 1986.
- COLLARES, M.V.M.; WESTPHALEN, A.C.A.; COSTA, T.C.D.; GOLDIM, J.R. Fissuras lábio-palatinas: incidência e prevalência da patologia no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Um estudo de 10 anos. **Revista AMRIGS (Porto Alegre)**, v.39, n.3, p.183-188, 1995.
- CONWAY, H.; WAGNER, K.J. Incidence of clefts in New York city. **Cleft Palate J.**, v.3, p.284-290, 1966.
- DAVIS, D.L.; BRADLOW, H.L. Can environmental estrogens cause breast cancer? **Scientific American**, v.273, n.4, p.144-149, 1995.
- DAVIS, J.S.; RITCHIE, H.P. Classification of congenital clefts of the lip and the palate. **J. Am. Med. Ass.**, v.79, p.1323-1332, 1922.
- DURSY, E. Zur Entwicklungsfeschicht des roples des mentschen und her hoheren wirbeltchiere. **Tubingen**, Lauppscher, 1869.
- EIBERG, H.; BIXLER, D.; NIELSEN, L.S.; CONNEALLY, P.M.; MOHR, J. Suggestion of linkage of a major locus for nonsyndromic orofacial cleft with F13A and tentative assignment to chromossome 6. **Clin. Genet.**, v.32, p.129-132, 1987.

- ERICSON, A. et al. Cigarette smoking as an etiologic factor in cleft lip and palate. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.135, p.348-351, 1979.
- ETO, K.; BLAKDINARONK, A.; KING, C.T.G.; JOHNSTON, M.C. Suppression of cleft lip formation in A/J mice following administration of X-irradiation and cyclophosphamide on gestacional day 10. **Teratology**, v.11, p.16A, 1975.
- FALCONER, D.S. The inheritance of liability to certain disease estimated from the incidence among relatives. **Am. J. Hum. Genet.**, v.29, p.51-76, 1965.
- FARRAL, M.; HOLDER, S. Familial recurrence-pattern analysis of cleft lip with or without cleft palate. **Am. J. Hum. Genet.**, v.50, n.2, p.270-277, 1992.
- FERGUSON, M.W.J. Palate development. **Development**, v.103 (Suppl), p.41, 1988.
- FITZGIBBON, J.; GILLETT, G.T.; WOODWARD, K.J.; WOLFE, J.; POVEY, S. Mapping of RXRB to human chromosome 6p21.3. **Am. Hum. Genet.**, v. 57, p. 203-209, 1993.
- FITZPATRICK, D.R.; RAINE, P.A.M.; BOORMAN, J.G. Facial clefts in the west of scotland in the period 1980-1984 - epidemiology and genetic diagnoses. **Journal of Medical Genetics**, v.31, n.2, p.126-129, 1994.
- FITZ-PATRICK, F.D.; FARRAL, M. An estimation of the number of susceptibility loci for isolated cleft palate. **J. Craniofac. Genet. Dev. Biol.**, v.13, p.230-235, 1993.
- FOGH-ANDERSEN, P. Epidemiology and etiology of clefts. **Birth Defects**, v.7, p.50-53, 1971.
- FOGH-ANDERSEN, P. Genetic and non-genetic factors in the etiology of facial clefts. **Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.**, v.1, p.22-29, 1967.
- FOGH-ANDERSEN, P. Incidence of cleft lip and palate: constant or increasing? **Acta Chir. Scand.**, v.122, p.106-111, 1961.
- FOGH-ANDERSEN, P. **Inheritance of harelip and cleft palate**. Copenhagen: Nyt. Nordisk Forlag-Arnold Busck, 1942.
- FONSECA, E.P.; REZENDE, J.R.U. Incidência das malformações do lábio e do palato. **Rev. Fac. Odont. S. Paulo.**, v.9, p.45-58, 1971.
- FRASER, F.C. The genetics of cleft lip and cleft palate. **Am. J. Genet.**, v.22, p.336-352, 1970.
- FRASER, F.C. The multifactorial/threshold concept uses and minuses. **Teratology**, v.14, p.267-280, 1976.
- FRASER, F.C. Workshop on embriology of cleft lip and cleft palate. **Teratology**, v.1, p.353-358, 1968.
- GARCIA-GODOY, F. Cleft lip and palate in Santo Domingo. **Community Dent. Oral Epidemilo.**, v.8, p.89-91, 1980.

- GILL III, T.J. Reproduction immunology and immunogenetics. In: KNOBIL, E.; NEIL, J.D. **Physiology of reproduction**. New York: Raven Press, 1994. p.783-812.
- GOLDING, J.; VIVIAN, S.; BALDWIN, J.A. Maternal anti-nauseants and clefts of lip and palate. **HUM. TOXICOL.**, v.2, n.1, p.63-73, 1983.
- GOMBOS, F. et al. Fattori etiologici e patogenetici delle cheilognato palloschi. **Arch. Stomat.**, v.20, p.547-598, 1979.
- GOMBOS, F. et al. Studio epidemiologico sulle schisi del labbro e del palato nella città di Napoli. **Arch Stomat**, v.21, p.79-92, 1980.
- GORLIN, R.J.; COHEN Jr., M.M.; LEVIN, L.S. **Syndromes of the head and neck**. New York, Oxford: Oxford University Press, 1990.
- GREENE, J.C. Epidemiologic research - 1964-1967. **J. Amer. Dent. Ass.**, v.76, p.1350-1356, 1968.
- GREENE, J.C.; et al. Epidemiologic study of cleft lip and cleft palate in four states. **J. Amer. Dent. Assoc.**, v.68, p.387-404, 1964.
- HABIB, Z. Factors determining occurrence of cleft lip and cleft palate. **Surg. Gynecol. Obstet.**, v.146, p.105-110, 1978.
- HARKINS, C.S.; BERLIN, A.; HARDING, R.L. A classification of cleft lip and cleft palate. **Plast. Reconstr. Surg.**, v.29, p.31-39, 1962.
- HIS, E. Beobachtungen zur geschichte und gamenbildung beim menschlichen embryo. **Kgl. Akad. Wiss**, v.27, 1901.
- HU, D.N.; LI, J.H.; CHEN, H.Y.; CHANG, H.S.; WU, B.X.; LU, Z.K.; WANG, D.Z.; LIU, X.G. Genetics of cleft lip and cleft palate in China. **AM. J. HUM. GENET.**, v.34, n.6, p.999-1002, 1982.
- IREGBULEM, L.M. The incidence of cleft lip and palate in Nigeria. **Cleft Palate J.**, v.19, p.201-205, 1982.
- JARVIS, A.; GORLIN, R.J. Minor orofacial abnormalities in an Eskimo population. **Oral Surg.**, v.33, p.417-427, 1972.
- JOHNSTON, M.C. Animal models for craniofacial disorders: A critique. In: MELNICK, M.; BIXLER, D.; SHIELDS, E.D.; ALAN, R. **Etiology of cleft lip and cleft palate**. New York: Liss, 1980, p.33-38.
- JURILOFF, D.M.; MAH, D.G. The major locus for multifactorial nonsyndromic cleft lip maps to mouse chromosome 11. **Mammalian Genome**, v.6, n.2, p.63-69, 1995.
- KELLY, T.E. Teratogenicity of anticonvulsivant drug, Review of Literature. **Am. J. Med. Genet.**, v.19, p.413-439, 1984.
- KERNAHAN, D.A.; STARK, R.B. A new classification for cleft lip and cleft palate. **Plast. Reconstr. Surg.**, v.22, p.441, 1958.
- KHOURY, J.M.; WEINSTEIN, A.; PANNY, S.; HOLTZMAN, N.A.; LINDSAY, P.K.; FARREL, K.; EISENBERG, M. Maternal cigarette smoking and oral clefts: A population-based study. **AM. J. PUBLIC HEALTH.**, v.77, n.5, p.623-625, 1987.

- KOGUCHI, H. Population data on cleft lip and cleft palate in the Japanese. In: MELNICK, M.; BIXLER, D.; SHIELDS, E.D.; ALAN R.; **Etiology of Cleft Lip and Cleft Palate**. New York: Liss, 1980, p.297-323.
- KRIENS, O. Documentation of cleft lip, alveolus, and palate. In: BARDACH, J.; MORRIS, H. **Multidisciplinary management of cleft lip and palate**. Philadelphia: Saunders, 1990, p.127-133.
- LALOUEL, J.M.; MORTON, N.E. Complex segregation analysis with pointers. **Hum. Hered.**, v.31, p.312-321, 1981.
- LALOUEL, J.M.; RAO, D.C.; MORTON, N.E.; ELSTON, R.C. A unified model for complex segregation analysis. **Am. J. Hum. Genet.**, v.19, p.816-826, 1983.
- LOFIEGO, J.L. Classificação das Fissuras. In: ----- **Fissura Lábio-Palatina. Avaliação, diagnóstico e tratamento fonoaudiológico**. Rio de Janeiro: Revinter, 1992, p.10-16.
- LOWRY, R.B.; TRIMBLE, B.K. Incidence rates for cleft lip and palate in British Columbia, 1952-1971 for North American Indian, Japanese, Chinese and total population. Secular trends over twenty years. **Teratology**, v.16, p.277-283, 1977.
- LYNCH, H.T.; KIMBERLING, W.J. Genetic counseling in cleft lip and cleft palate. **Plast. Reconstr. Surg.**, v.68, n.5, p.800-815, 1981.
- MARAZITA, M.L.; GOLDSTEIN, A.M.; SMALLEY, S.L.; SPENCE, M.A. Cleft lip with or without cleft palate: reanalysis of a three-generation family study in England. **Genet. Epidemiol.**, v.3, p.335-342, 1986.
- MARAZITA, M.L.; HU, D.N.; SPENCE, M.A.; LIU, Y.E.; MELNICK, M. Cleft lip with or without cleft palate in Shanghai, China: Evidence for an autosomal major locus. **Am. J. Hum. Genet.**, v.51, n.3, p.648-653, 1992.
- MARAZITA, M.L.; HU, D.N.; SPENCE, M.A.; LIU, Y.E.; MELNICK, M. Genetic analysis of cleft lip with or without cleft palate in Shanghai, China. **Am. J. Hum. Genet.**, v.49, p.475, 1991.
- McCOMB, H. Cleft lip and palate: New direction for research. **Cleft Palate J.**, v.26, n.2, p.145-147, 1989.
- MEHRA, S.; VERMA, I.C. Ecogenetics of congenital craniofacial malformations. International Committee on the Human Genome. **Am. J. Hum. Genet. Suppl.**, v.49, p.150, 1991.
- MENEGOTTO, B.; SALZANO, F. Clustering of malformations in the families of South American oral cleft neonates. **J. Med. Genet.**, v.28, p.110-113, 1991a.
- MENEGOTTO, B.; SALZANO, F. Epidemiology of oral clefts in a large South American sample. **Cleft Palate Craniof. J.**, v.28, p.373-377, 1991b.

- MESKIN, L.H.; PRUZANSKY, S.; CULLEN, W.H. An epidemiologic investigation of factors related to the extent of facial clefts. **Cleft Palate J.**, v.5, p.23-29, 1968.
- MILAN, M.; ASTOLFI, G.; VOLPATO, S.; GARANI, G.P.; CLEMENTI, M.; TENCONI, R.; BONI, S.; CALZOLARI, E. 766 Cases of oral cleft in Italy - data from Emilia Romagna (IMER) and Northeast Italy (NEI) registers. **European Journal of Epidemiology**, v.10, n.3, p.317-324, 1994.
- MILLARD, D.R.; McNEIL, K.A. The incidence of cleft lip and palate in Jamaica. **Cleft Palate J.**, v.2, p.384-388, 1965.
- MODOLIN, M.L.A., CERQUEIRA, E.M.M. Etiopatogenia. In: ALTMANN, E.B.C. **Fissuras Labiopalatinas**. Carapicuíba: Ed. Pró-Fono, 1993, p.25-30.
- MONTAGNOLI, L.C. **Crescimento de crianças portadoras de fissuras lábio-palatais, de 0 a 2 anos**. Ribeirão Preto, 1992. Dissertação (Mestrado em Puericultura e Pediatria) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP.
- MOORE, K.L.; PERSAUD, T.V.N. **Embriologia Clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 1994.
- NAGEM FILHO, H.; et al. Contribuição para o estudo da prevalência das malformações congênitas lábio-palatais da população escolar de Bauru. **Revista da Faculdade de Odontologia de Bauru**, v.6, p.111-128, 1968.
- NATSUME, N.; KAWAI, T. Incidence of cleft lip and cleft palate in 39696 Japanese babies born during 1983. **Int. J. Oral Surg.**, v.15, p.565-568, 1986.
- OLAISEN, B.; GEDDE-DAHL JR., T.; TEISBERG, P.; THORSBY, E.; SIVERTS, A.; JONASSEN, R.; WILHELMY, M.C. A structural locus for coagulation factor XIII A (F13A) is located distal to the HLA region on chromosome 6p in man. **Am. J. Hum. Genet.**, v.37, p.215-220, 1985.
- OLIVEIRA, E.A. Ocorrência de malformações congênitas lábio-palatais na cidade de Curitiba. Pesquisa realizada em escolares de 1º e 2º graus. **HPRLLP**, 1985.
- OLIVEIRA, E.A. Ocorrência de malformações congênitas lábio-palatais na cidade de Curitiba. Pesquisa realizada em Maternidades. **HPRLLP**, 1986.
- ORTICOCHEA, M. The harelip king: a pre-colombian ceramic statue over 2000 years old. **Br. J. Plast. Surg.**, v.60, p.251, 1985.
- PALOMINO, H.; LI, S.C.; PALOMINO, H.M.; BARTON, S.A.; CHAKRABORTY, R. Complex segregation analysis of facial clefting in Chile. **Am. J. Hum. Genet.**, v.49, p.154, 1991.

- PEREIRA, S.C.S. **Estudo Genético-Clínico de uma Amostra de Portadores de Fissura de Lábio com ou sem o Envolvimento do Palato.** Botucatu-SP, 1995. Tese (Doutorado - Genética). Instituto de Biociências, UNESP.
- PETERKA, M.; JELINEK, R. Cleft Palate - Amorphogenetically heterogeneous congenital defect. **Acta Chir. Plast.**, v.23, p.152-158, 1981.
- PICK, J.B.; EVANS, C.A. Growth inhibition and occurrence of cleft palates due to hypervitaminosis A. **Experientia**, v.37, p.1189-1191, 1981.
- PRATT, R.M.; YONEDA, T.; SILVER, M.H.; SALOMON, D.S. Involvement of glucocorticoids and epidermal growth factor in secondary palate development. In: PRATT, R.M.; CHRISTIANSEN, R.L. **Current trends in prenatal craniofacial development.** New York: Elsevier/North Holland, 1980, p.235-252.
- PROCHAZKOVA, J.; VINSOVA, J. Craniofacial morphology as a marker of predisposition to isolated cleft palate. **Journal of Craniofacial Genetics & Developmental Biology.**, v.15, n.3, p.162-168, 1995.
- PROFFIT, W.R. **Contemporary Orthodontics.** St. Louis: Mosby, 1986, p.39.
- RAPAPORT, F.T.; BACH, F.H. Genetic studies of cell surface determinants in human developmental anomalies - a preliminary report. **Transplant. Proc.**, v.5, p.1139, 1973.
- RAPAPORT, F.T.; BACH, F.H.; BACHVAROFF, R.J.; McCARTHY, J.G.; RAISBECK, A.P.; EGELANDSDAL, B.; CONVERSE, J.M. The Major Histocompatibility Complex (HLA) as a genetic marker in human craniofacial anomalies. **Tissue Antigens**, v.14, p.407-421, 1979.
- RAY, A.K.; FIELD, L.L.; MARAZITA, M.L. Nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in West Bengal, India: Evidence for an autosomal major locus. **AM. J. HUM. GENET.**, v.52, n.5, p.1006-1011, 1993.
- RINTALA, A.; PONKA, A.; SARNA, S.; STEGARS, T. Cleft lip and palate in Finland in 1948-75: correlations to infections, seasonal and yearly variations. **Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.**, v.17, p.197, 1983.
- RINTALA, A.; STEGARS, T. Increasing incidence of clefts in Finland: Reliability of Hospital records and central register of congenital malformations. **Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.**, v.16, p.35-40, 1982.
- ROCHA, R.; TELLES, C.S. O problema das fissuras lábio-palatais (diagnóstico e aspectos clínicos). Trabalho de divulgação. **Revista da SBO**, v.1, n.6, p.178-192, 1990.
- ROSS, R.B.; JOHNSTON, M.C. Normal embryonic development of the face. In:-----, **Cleft lip and palate.** Baltimore: Williams e Welkins, 1972, p.17-46.

- ROWE, A.; RICHMAN, J.M.; BRICKELL, P.M. Retinoic acid treatment alters the distribution of retinoic acid receptor  $\beta$  transcripts in the embryonic chick face. **Development**, v.111, p.1007-1016, 1991.
- SANDHAM, A. Embryonic vertical dimension and its relationship to palate shelf elevation. **Early Human Development**, v.12, p.241-245, 1985.
- SAXEN, I. Cleft lip and palate in Finland: parental histories, course of pregnancy and selected environmental factors. **Internat. J. Epidemiol.**, v.3, p.263-270, 1974.
- SHIANG, R.; LIDRAL, A.C.; ARDINGER, H.H.; BUETOW, K.H.; ROMITTI, P.A.; MUNGER, R.G.; MURRAY, J.C. Association of transforming growth-factor alpha gene polymorphisms with nonsyndromic cleft palate only (CPO). **AM. J. HUM. GENET.**, v.53, n.4, p.836-843, 1993.
- SHY, C.M.; GORDON, J.E. Agricultural chemical use and congenital cleft lip and/or palate. **ARCH. ENVIRON. HEALTH.**, v.36, n.5, p.213-221, 1981.
- SILVA FILHO, O.G.; FERRARI JUNIOR, F.M. **Fissuras lábio palatais: considerações embriológicas**. Bauru: Hospital de Pesquisa e Reabilitação de Lesões Lábio-Palatais da USP, p.58, 1990.
- SILVA FILHO, O.G.; FERRARI JUNIOR, F.M.; ROCHA, D.L.; FREITAS, J.A.S. Classificação das fissuras lábio-palatais: breve histórico, considerações clínicas e sugestão de modificação. **Rev. Bras. Cir.**, v.82, n.2, p.59-65, 1992.
- SLAVKIN, H.C. Incidence of cleft lips, palates rising. **JADA**, v.123, p.61-65, 1992.
- SPINA, V.; PSILLAKIS, J.M.; LAPA, F.S.; FERREIRA, M.C. Classificação das fissuras lábio-palatinas. Sugestão de modificação. **Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. São Paulo**, v.27, p.5-6, 1972.
- STOLL, C. Distribution of single organ malformations in European populations. **Annales de Genetique**, v.38, n.1, p.32-43, 1995.
- STRICKER, M.; RAPHAEL, B.; VAN DER MEULEN, J.; MAZZOLA, R. Craniofacial growth and development. In: ----- **Craniofacial Malformations**. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1990.
- SULIK, K.K.; SCHOENWOLF, G.C. Highlights of craniofacial morphogenesis in mammalian embryos as revealed by scanning electron microscopy. **Scanning Eletron. Microsc.**, v.4, p.1735-1752, 1985.
- TERASAKI, P.L.; MICKEY, M.R.; YAMAZAKI, J.N.; VREDEVOE, D. Maternal-fetal incompatibility. Incidence of HLA antibodies and possible association with congenital anomalies. **Transplantation**, v.9, p.538, 1970.

- THOMPSON, M.W.; McINNES, R.R.; WILLARD, H.F. Genética dos distúrbios com herança multifatorial. In: THOMPSON, J.S.; THOMPSON, M.W. **Genética Médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991, p.240-249.
- TOLAVORÁ, M. Orofacial cleft in Czechoslovakia. Incidence, genetics and prevention of cleft lip and palate over a 19-year period. **Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.**, v.21, p.19-25, 1987.
- TRASLER, D.G.; FRASER, F.C. Role of the tongue in producing cleft palate in mice with spontaneous cleft lip. **Develop. Biol.**, v.6, p.45-60, 1963.
- VAN DYKE, D.C.; GOLDMAN, A.S.; SPIELMAN, R.S.; ZMIJEWSKI, C.M.; OKA, S.W. Segregation of HLA in sibs with cleft lip or cleft lip and palate: evidence against genetic linkage. **Cleft Palate J.**, v.17, p.189-193, 1980.
- VANDERAS, A.P. Incidence of cleft lip, cleft palate, and cleft lip and palate among races: a review. **Cleft Palate J.**, v.24, p.216-225, 1987.
- VEAU, V. **Division Palatine: anatomic, chirurgie, phonetique.**, Saint-Germain: Masson, 1931, p.586.
- VICENTE, R.M.F.M.; LOPES, L.D.; KHOURY, R.B.F. Embriologia. In: ALTMANN, E.B.C. **Fissuras Labiopalatinas**. São Paulo: PróFono, 1993, p.3-23.
- VILAR-SANCHO, B. A proposed new international classification of congenital cleft lip and cleft palate. **Plast. Reconstr. Surg.**, v.30, p.263-266, 1962.
- WARD, R.E.; BIXLER, D.; JAMISON, P.L. Cephalometric evidence for a dominantly inherited predisposition to cleft lip-cleft palate in a single large kindred. **AM. J. MED. GENET.**, v.50, n.1, p.57-63, 1994.
- WATANABE, T.; OHISHI, M.; TASHIRO, H. Population and family studies of HLA in japanese with cleft lip and palate. **Cleft Palate J.**, v.21, p.293-300, 1984.