

LUIZA BECKER DE OLIVEIRA

ALEITAMENTO MATERNO E FISSURAS LABIOPALATINAS: REVISÃO
SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

CURITIBA

2022

LUIZA BECKER DE OLIVEIRA

ALEITAMENTO MATERNO E FISSURAS LABIOPALATINAS: REVISÃO
SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Odontologia da Universidade Federal do Paraná como requisito à obtenção do título de Cirurgião-Dentista.

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Feltrin de Souza

Coorientadora: Me. Gabriela Fonseca de Souza

CURITIBA

2022

RESUMO

Objetivo: Avaliar se a presença de fissuras labiopalatinas (FLP) está associada à ausência de aleitamento materno (AM).

Métodos: Para esta revisão sistemática, a estratégia de busca foi realizada nas bases *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science*, *Chochrane Library*, LILACS, BBO, *Embase* e na literatura cinzenta. Foram selecionados estudos observacionais que avaliaram o AM associado às FLP. O risco de viés foi analisado de acordo com *Newcastle-Ottawa Scale*. Para meta-análise, considerou-se a ocorrência de AM em relação à ocorrência FLP, e ao tipo de FLP (fissura palatina com e sem envolvimento de lábio, respectivamente, FLP e FP; e fissura labial (FL)). Avaliou-se ainda a associação entre o tipo de FLP e a presença de desafios no AM.

Resultados: 6883 estudos foram identificados, 29 foram incluídos na revisão qualitativa e 9 na meta-análise. O risco de viés foi moderado e alto para a maioria dos estudos ($n=26$). Observou-se associação significativa entre a presença de FLP e ausência de AM ($OR=18,08$; $IC95\% 7,09-46,09$). Ainda, houve maior frequência de desafios relacionados ao AM e ausência de AM entre indivíduos com FP e FLP do que indivíduos com FL ($OR=13,55$; $IC95\% 4,91-37,43$ e $OR=5,93$; $IC95\% 4,30-8,16$ respectivamente). A certeza da evidência foi baixa ou muito baixa para todas as análises.

Conclusão: Indivíduos com FLP apresentaram menor frequência de AM em relação aos indivíduos sem FLP. Tanto ao tipo de fissura, as fissura com envolvimento palatino apresentaram menor frequência de AM e tiveram maiores desafios relacionados ao AM quando comparados àqueles com envolvimento somente do lábio.

Palavras-chave: Fissura Palatina, Fenda Labial, Aleitamento Materno.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the association between the presence of cleft lip and palate (CLP) and the absence of breastfeeding (BF).

Methods: For this systematic review, the search strategy was performed in PubMed, Scopus, Web of Science, Chochrane Library, LILACS, BBO, Embase and in the gray literature. Observational studies that evaluated BF associated with CLP were selected. The risk of bias was analyzed according to Newcastle-Ottawa Scale. For the random-effects meta-analysis, the frequency of BF was considered in relation to the presence or absence of OFC, as well as the type of CLP (cleft palate with and without involvement of lip – CLP and CP, respectively – and cleft lip – CL). The association between the cleft type and BF' challenges was also evaluated.

Results: a total of 6883 studies were identified, 29 were included in the qualitative review, and 9 in the meta-analysis. The risk of bias was moderate and high in most studies (n=26). There was a significant association between the absence of BF ($OR=18.08$; 95%CI 7.09-46.09) and the presence of CLP. Individuals with CP and CLP had a lower frequency of BF ($OR=5.93$; 95%CI 4.30-8.16), and a higher frequency of challenges in BF ($OR=13.55$; 95%CI 4.91-37.43) in relation to individuals with CL. The certainty of the evidence was low to very low in all analysis.

Conclusion: Individuals with CLP had a lower frequency of BF compared to individuals without CLP. Individuals with cleft palate involvement had a lower frequency of BF and presented more challenges to perform BF compared to those with only lip involvement.

Key Words: Cleft Palate, Cleft Lip, Breast Feeding.

1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda que crianças sejam amamentadas de forma exclusiva até os primeiros seis meses de vida. O leite materno é considerado o alimento ideal para as crianças, uma vez que é seguro, contém anticorpos que auxiliam na proteção contra doenças comuns da infância, e provê toda a energia e nutrientes necessários nos primeiros meses de vida.¹ Em termos de saúde bucal, o aleitamento materno (AM) mostra-se como um fator de proteção contra má-oclusão dentária² e cárie na primeira infância quando realizado até o primeiro ano de vida.³ Ademais, o AM está associado ao consumo reduzido de alimentos ultra processados,⁴ que por sua vez, está associado a menor experiência de cárie.⁵

Durante a amamentação, os lábios do bebê encostam no seio materno, selando a cavidade oral anteriormente; o palato mole eleva-se para entrar em contato com as paredes da faringe, selando a cavidade oral posteriormente. Conforme a língua e a mandíbula movimentam-se durante a sucção, a cavidade oral aumenta em tamanho, gerando uma pressão negativa, permitindo a saída do leite materno.⁶ Devido às alterações anatômicas, desafios em relação ao AM são frequentes entre crianças acometidas pelas Fissuras Labiopalatinas (FLP), uma vez que, apresentam dificuldades no isolamento labial (selamento anterior) e no isolamento do palato mole em contato com as paredes da faringe (selamento posterior) e em gerar pressão na cavidade oral. Além disso, podem apresentar regurgitação nasal, ingestão excessiva de ar, ingestão inadequada de leite, fadiga e tempo excessivo para amamentação.⁷

As FLP são as malformações congênitas craniofaciais mais comuns, estima-se a prevalência de 9,92 a cada 10.000 crianças nascidas no mundo.⁸ Essas alterações podem ser classificadas pelos tecidos acometidos em três grupos principais: fissura labial isolada (FL), fissura labial com fissura palatina (também conhecida por fissura labiopalatina, (FLP) e fissura palatina isolada (FP).⁹

Tem sido relatado que indivíduos com FLP apresentam maior prevalência de cárie dentária em relação àqueles sem FLP.¹⁰ A cárie dentária é uma doença de etiologia multifatorial e atualmente, sabe-se o papel dos hábitos alimentares nocivos, como o alto consumo do açúcar, na etiologia da mesma.¹¹ As dificuldades em se realizar o AM e a necessidade de ganho de peso, tanto para um crescimento saudável, quanto para a realização de cirurgias reparadoras, podem levar a um desmame e a uma introdução de uma dieta cariogênica precocemente, havendo adição de açúcar nas mamadeiras para aumentar a oferta calórica, bem como a oferta de fórmulas lácteas industrializadas, que também são ricas em açúcares,¹²⁻¹⁴ e quando agregados aos hábitos inadequados de higiene bucal – também prevalentes entre indivíduos com FLP –¹⁵ predis põem à ocorrência da cárie dentária na primeira infância.

Estima-se que globalmente somente 40% das crianças são amamentadas exclusivamente.¹⁶ No entanto, as informações quanto crianças com FLP são limitadas. Sabendo-se disso, da importância do aleitamento materno e conhecendo-se as dificuldades de alimentação inerentes às FLP, o objetivo deste estudo de revisão sistemática foi avaliar a associação entre FLP e AM. Como desfecho secundário, avaliou-se a associação entre os diferentes tipos de FLP e AM, e a presença de desafios durante a amamentação.

2 METODOLOGIA

2.1 PROTOCOLO E REGISTRO

Este estudo foi registrado na base internacional de registros de protocolos de revisões sistemáticas PROSPERO,¹⁷ sob número de registro CRD42021270421 e reportado de acordo com a proposta PRISMA 2020.¹⁸ Sua condução se deu entre outubro de 2021 a julho de 2022.

2.2 FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE BUSCA

A formulação da pergunta de pesquisa se deu conforme o acrônimo PECO (P para população ou problema; E para exposição; C para Controle; O para *outcome* ou, desfecho – em português –, no qual definiu-se: População como crianças e adolescentes; Exposição como FLP; Controle como indivíduos sem FLP; e *Outcome* como AM. A estratégia de busca foi desenvolvida e adaptada para as seguintes bases de dados: PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Embase e Bibliografia Brasileira de Odontologia (BBO). A busca foi realizada por quatro pesquisadores (LBO, GFS, TC e JFS) entre 01/09/2021 e 02/09/2021, sendo a mesma atualizada em 21/03/2022.

Foram definidos o vocabulário controlado – *MeSH terms* - e os termos livres a partir dos conceitos “problema” (AM) e exposição (FLP) da pergunta de pesquisa. O vocabulário controlado relacionado ao problema incluiu “*breast feeding*”, “*breast*”, “*feeding behavior*”, “*milk, human*”, “*feeding methods*”, “*bottle feeding*”, “*food, formulated*” e “*infant formula*” e os termos livres incluíram “*feeding*”, “*breast milk feeding*”, “*breastfeeding*”, “*breastfed*”, “*feeding difficulties*”, “*nutrition*” e “*breast milk*”. Para a exposição, os *mesh terms* utilizados foram “*cleft lip*” e “*cleft palate*” e os termos livres “*oral cleft*”, “*orofacial cleft*”, “*clp*”, “*nsclp*”, “*nonsyndromic cleft*”, “*nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate*” e “*non-syndromic oral cleft*”.

O conjunto de termos para cada um dos conceitos foi combinado com o operador booleano “OR”. Os conceitos foram combinados entre si com o operador booleano “AND”. Não se estabeleceu restrição de língua ou tempo de publicação.

A pesquisa na literatura cinzenta foi realizada nas bases de dados Google Acadêmico, no Catálogo de Teses e Dissertações CAPES, na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade Federal do Paraná (UFPR) e na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo (USP).

2.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os critérios de elegibilidade compreenderam o tipo de estudo, participantes, exposição e desfecho.

Foram incluídos estudos observacionais do tipo coorte, transversal e caso-controle que avaliassem a associação entre: a presença ou ausência de FLP e AM, os tipos de FLP e AM, e os tipos de FLP e desafios no AM. Incluiu-se estudos com indivíduos de todas as faixas etárias.

Em relação aos critérios de exclusão, foram excluídos ensaios clínicos, cartas editoriais, estudos piloto, relatos de caso, revisões de literatura, estudos *in vitro*, experimentos em animais e séries de casos. Além disso, excluiu-se estudos que incluíram indivíduos com FLP associadas a síndromes. Estudos que avaliaram outros tipos de aleitamento que não o AM também foram excluídos.

2.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

As referências identificadas por meio da estratégia de busca foram exportadas para o *software* gerenciador de referências EndNote X9® (Clarivate Analytics, EUA). Primeiramente, os estudos duplicados foram identificados e removidos. Em seguida, quatro pesquisadores treinados e independentes realizaram a seleção dos estudos em dois passos: análise dos títulos e resumos e análise dos textos completos.

2.5 PROCESSO DE COLETA DE DADOS

Os dados dos estudos foram coletados utilizando-se uma ficha de extração de dados previamente estruturada contendo informações sobre a autoria, ano de publicação, desenho de estudo, país, número de participantes total, tipo de fissura avaliado, número de participantes por grupo, porcentagem de participantes do sexo masculino, idade média dos participantes, local de

recrutamento, método de obtenção dos dados, calibração dos examinadores, critérios de exclusão, e pareamento.

2.6 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

O risco de viés dos estudos foi analisado por meio da *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS)¹⁹ para estudos caso-controle e coorte. Para estudos transversais, utilizou-se a NOS adaptada.^{19, 20} A escala é composta por 8 itens divididos em três domínios: seleção (4 itens), comparabilidade (1 item) e exposição para estudos caso-controle ou desfecho para estudos coorte e transversais (3 itens). Um sistema de estrelas é utilizado para avaliar a qualidade do estudo, de modo que cada um dos itens dos domínios seleção e exposição/desfecho possa contabilizar uma estrela, e o item do domínio comparabilidade possa contabilizar até duas estrelas. A pontuação total da escala pode variar de 0 a 9 estrelas.²¹ Com base na pontuação atribuída, os estudos foram classificados como alto risco de viés (0 a 3 pontos), moderado risco de viés (4 a 6 pontos) e baixo risco de viés (≥ 7 pontos). Essa etapa foi realizada por quatro examinadores treinados, de forma independentes e, em caso de discrepâncias, estabeleceu-se um consenso entre os examinadores.

2.7 MEDIDAS DE SUMARIZAÇÃO, SÍNTESE DOS RESULTADOS E META-ANÁLISE

Para as meta-análises, utilizou-se as variáveis de exposição e desfecho como dicotômicas, considerando as frequências de indivíduos que não receberam AM em relação à presença e aos tipos de FLP. Foram incluídos na meta-análise estudos classificados como moderado e baixo risco de viés (≥ 4 estrelas).

As frequências de indivíduos que não receberam AM foram computadas como eventos. Comparações foram realizadas considerando as seguintes exposições e/ou fenótipos: presença e ausência de FLP, tipos de fissura (FP e FLP em relação a FL).

O desfecho foi analisado como variável dicotômica (presença ou ausência de AM) pelo método Mantel-Haenszel. O modelo de análise utilizado foi o de efeitos randômicos, visto que os estudos incluídos foram conduzidos em condições e amostras distintas entre si.²² A *odds ratio* (OR) para associação entre as AM e FLP e o intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foram calculados.

A heterogeneidade entre os estudos foi analisada através do teste de inconsistência de Higgins (I^2), que indica a porcentagem de variação entre os estudos da meta-análise. Segundo o Cochrane Handbook (2021), valores entre 0 e 30% indicam heterogeneidade não importante, entre

31 e 50% heterogeneidade moderada, entre 51 e 75% heterogeneidade substancial e acima de 75% heterogeneidade considerável.²³

As análises foram realizadas utilizando-se o *software* Review Manager 5.4.1 (RevMan5.4.1, Cochrane Collaboration, 2020). O nível de significância adotado foi de 0,05.

2.8 ANÁLISE DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA (GRADE)

A certeza da evidência para cada desfecho entre os estudos foi analisada utilizando o sistema GRADE (*Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation*),²³ através da ferramenta online GRADEpro/GDT (<https://gdt.gradepro.org/app>).²⁴ Para estudos observacionais, o GRADE conta com oito domínios: risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão, viés de publicação, efeito de grande magnitude, efeito dose-resposta e avaliação do efeito de confundidores.

Com base em seus domínios, o GRADE categoriza a certeza da evidência em quatro níveis de certeza: alta, moderada, baixa e muito baixa. Cada um destes níveis sugere a confiabilidade da estimativa do efeito, sendo assim, o nível de certeza alta sugere que seja pouco provável que futuras pesquisas alterem a confiança na estimativa do efeito; o de certeza moderada, que é provável que futuras pesquisas tenham um impacto importante na estimativa do efeito, podendo até mesmo alterá-la; o nível de certeza baixa, que é muito provável que futuras pesquisas tenham um impacto importante na estimativa do efeito, potencialmente alterando-a; e o nível muito baixo, que a estimativa do efeito é incerta.²³

3 RESULTADOS

3.1. SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Foram identificados 6863 estudos através das principais bases de dados e literatura cinzenta. Após a remoção das duplicatas, permaneceram 5255 estudos. Posteriormente à avaliação dos títulos e resumos, setenta e dois foram considerados elegíveis para leitura completa.

Quarenta e três estudos foram excluídos pelos seguintes motivos: doze estudos devido à inclusão de indivíduos cuja FLP apresentava-se associada a alguma síndrome ou má-formação craniofacial;²⁵⁻³⁶ quatro avaliaram tipos de dispositivos para alimentação (bicos e copos, por exemplo);³⁷⁻⁴⁰ quatorze não reportaram dados sobre AM;⁴¹⁻⁵⁴ quatro avaliaram AM somente durante períodos específicos (internações e período pós-cirurgias de reparo, por exemplo);⁵⁵⁻⁵⁸

nove apresentavam outros desenhos de estudo que não observacionais,^{59-66 67} restando 29 estudos. O processo completo de identificação e seleção dos estudos encontra-se ilustrado na Figura 1.

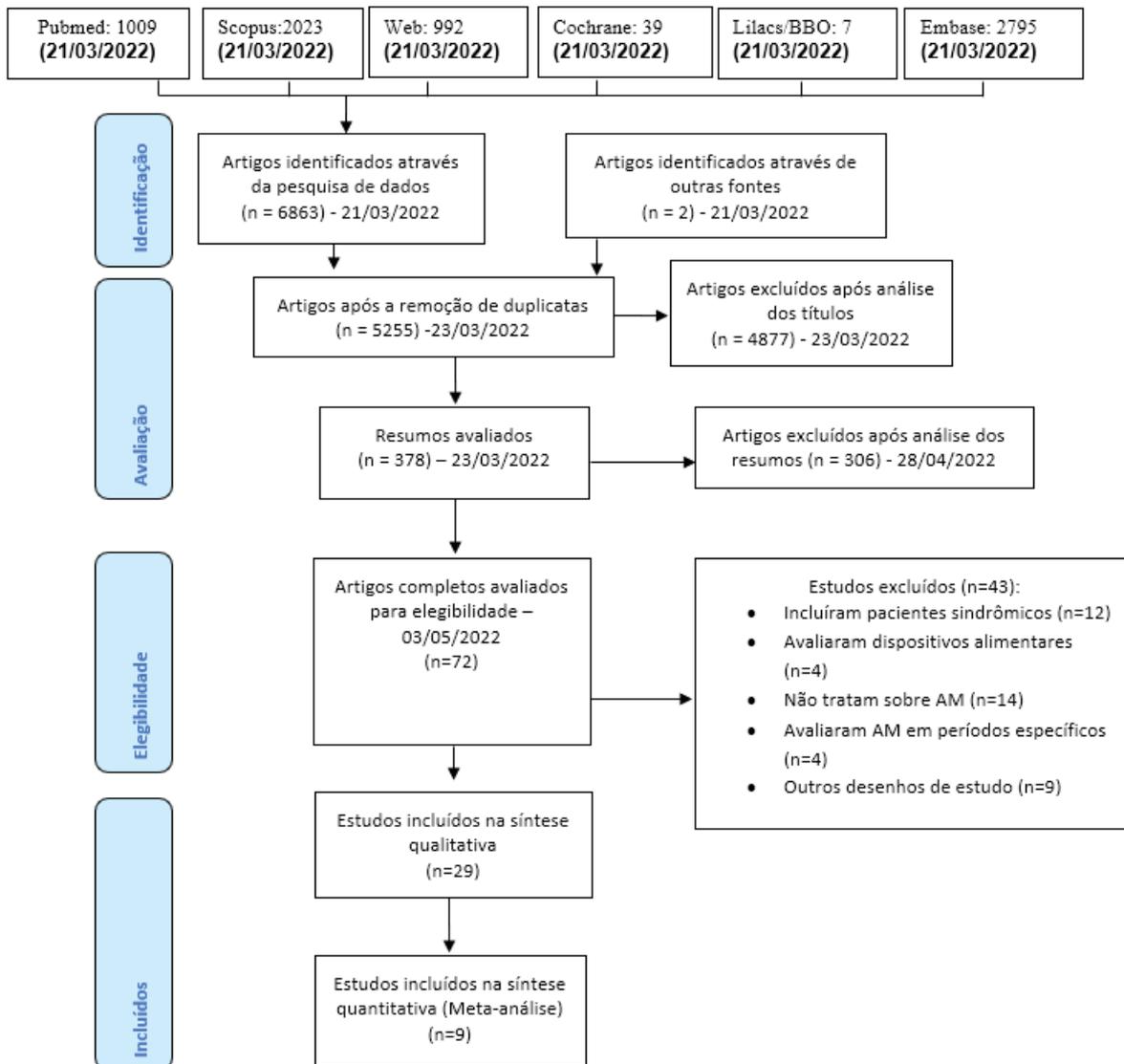


Figura 1 - Fluxo de seleção dos estudos.

3.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Dezoito estudos são do tipo transversal,⁶⁸⁻⁸⁴ cinco são do tipo coorte retrospectivo^{7, 85-88} e seis são caso controle.⁸⁹⁻⁹⁴ Os estudos foram conduzidos em 15 países diferentes, sendo que o Brasil apresentou o maior número de estudos (n=8).^{7, 71-74, 76, 79, 81} Os demais estudos foram realizados na Nigéria,⁶⁸ Suíça,⁸⁹ China,^{69, 87} Escócia,⁷⁰ Estados Unidos da América (EUA),^{84, 88, 90, 92-94} Malásia,⁹¹ Índia,⁷⁵ Chile,²⁷ Turquia,⁷⁷ Noruega,⁴⁶ Reino Unido,⁸⁰ França,⁸⁶ País de Gales,⁸² Tailândia⁸³ e Uganda.⁹⁵

A idade dos participantes dos estudos variou entre uma semana de vida⁸⁰ e 12 anos.⁷⁴ A porcentagem de participantes do sexo masculino variou de 36%⁷² a 73,3%.⁹³ Os estudos com menor e maior população, incluíram 12⁷⁸ e 881⁸¹ indivíduos, respectivamente.

Maior parte dos pacientes dos estudos incluídos foram recrutados em hospitais (n=17),^{4, 23, 69, 71-74, 78-81, 83, 85, 86, 88, 90, 95} centros especializados no atendimento de pacientes com FLP (n=7),^{7, 68, 70, 75, 77, 92, 93} centro médico (n=2)^{84, 87} e universidades (n=1)⁹¹. Um estudo relatou que foi realizado através de uma entrevista realizada através de envio de cartas.⁸² Apenas um estudo não reportou o local de recrutamento.⁸⁹

Os principais métodos de obtenção de dados entre os estudos incluíram o uso de questionários,^{68-72, 74, 76-80, 82, 89, 91, 95} prontuários^{7, 81, 83-87, 92, 93} e entrevistas.^{73, 75, 90, 94}

Dois estudos avaliaram AM em crianças com e sem FLP.^{91, 94} O AM foi avaliado de acordo com o tipo de fissura em sete estudos.^{7, 68, 70, 73, 81, 86, 87} Dois estudos avaliaram se os responsáveis reportaram algum tipo de desafio no AM.^{68, 70} As características dos 29 estudos elegíveis encontram-se expressas na Tabela 1.

3.3 RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS

Sete estudos apresentaram alto risco de viés,^{75, 78, 80, 84, 88, 92, 93} dezenove apresentaram moderado risco de viés^{4, 7, 69-74, 76, 77, 79, 81-83, 86, 87, 89, 90, 95} e três apresentaram baixo risco de viés^{68, 85, 91} segundo o critério NOS (tabela 1).

Tabela 1 – Características dos estudos selecionados e análise do risco de viés dos estudos selecionados de acordo com a *Newcastle-Ottawa Scale*.

| Identificação do estudo | Desenho do estudo | País | Idade dos participantes | Número dos indivíduos do sexo masculino (%) | Número de participantes total | Grupos e número de participantes (n) | Recrutamento | Métodos de obtenção dos dados | Newcastle-Ottawa Scale | | |
|--|-------------------|---------|--------------------------|---|-------------------------------|--|-------------------------|-------------------------------|------------------------|----|-----|
| | | | | | | | | | S | C | O |
| Adekunle et al. 2020 ⁶⁸ | Transversal | Nigéria | 1 - 18 meses [4.9 ± 4.2] | NR | 65 | FL (23) FP (9) FLP (33) | Centro de Fissura | Questionários | **** | * | ** |
| Aniansson et al. 2002 ⁸⁹ | Caso-controle | Suíça | 6 - 10 anos [8] | 63% | caso 84 controle 48 | FP (28) FLP (20) FL (15) Sem FLP (21) | NR | Questionários | *** | | ** |
| Bian et al. 2001 ⁶⁹ | Transversal | China | 3 - 6 anos [NR] | 63% | 104 | FL (25) FP/FLP (79) | Hospital e Universidade | Questionários | *** | | ** |
| Britton et al. 2011 ⁷⁰ | Transversal | Escócia | 0 - 6 anos [NR] | 51% | 90 | NR | Centro de Fissura | Questionários e entrevista | *** | * | ** |
| Dalben et al. 2003 ⁷¹ | Transversal | Brasil | 7 - 18 meses [NR] | NR | 200 | NR | Hospital e Universidade | Questionários e entrevista | ** | * | ** |
| dos Santos et al. 2017 ⁷² | Transversal | Brasil | [8 ± 6] meses | 36% | 22 | FL (5) FP (6) FLP (11) | Hospital | Prontuários e questionários | *** | | ** |
| Endriga et al. 1998 ⁹⁰ | Caso-controle | EUA | 3 meses [2.9] | 51% | caso 57 controle 69 | FLP (29) FP (28) Sem FLP (69) | Hospital | Entrevista | ** | | ** |
| Garcez e Giugliani 2005 ⁷³ | Transversal | Brasil | 7 - 27 meses [15 ± 5] | 51.6% | 31 | FL (16) FP (6) FLP (9) | Hospital | Entrevista | ** | * | *** |
| Gil-da-Silva-Lopes et al. 2013 ⁷⁴ | Transversal | Brasil | 0 - 12 anos [4.5] | NR | 215 | FLP (132) FP (45) FL (38) | Hospital | Questionário | ** | * | ** |
| Gopinath et al. 2005 ⁹¹ | Caso-controle | Malásia | 0 - 6 anos [NR] | 52.03% | 221 | Com FLP (60) Sem FLP (161) | Universidade e escolas | Questionário e entrevista | *** | ** | ** |
| Goyal, et al. 2012 ⁷⁵ | Transversal | Índia | <2 anos [NR] | 64% | 155 | NR | Centro de Fissura | Entrevista | * | | ** |
| Higo 2006 ⁷⁶ | Transversal | Brasil | 35 - 704 dias [NR] | 56% | 43 | FLP (29) FP (14) | Hospital | Questionário | ** | | ** |

| Identificação do estudo | Desenho do estudo | País | Idade dos participantes | Número dos indivíduos do sexo masculino (%) | Número de participantes total | Grupos e número de participantes (n) | Recrutamento | Métodos de obtenção dos dados | Newcastle-Ottawa Scale | | |
|--|----------------------|-------------|---|---|-------------------------------|---|--|--|------------------------|----|-----|
| | | | | | | | | | S | C | O |
| Jara et al. 2021 ⁸⁵ | Coorte Retrospectivo | Chile | 0- 6 meses [NR] | 77% | 36 | NR | Hospital | Prontuários | *** | ** | ** |
| Kucukguven et al. 2020 ⁷⁷ | Transversal | Turquia | NR | 47% | 200 | FL (32) FP (66) FLP (102) | Centro de Fissura | Questionário | ** | * | ** |
| Lindberg et al. 2013 ⁷⁸ | Transversal | Noruega | 3 - 30 meses [NR] | NR | 12 | NR | Hospital | Questionário, entrevista e prontuários | | | ** |
| Luiz 2017 ⁷⁹ | Transversal | Brasil | <12 meses [NR] | 57% | 150 | FL (55) FP (31) FLP (64) | Hospital | Questionário, entrevista e prontuários | *** | * | ** |
| Madhoun et al, 2021 ⁹² | Caso-controle | EUA | caso: 14 - 90 dias [43] Controle: 9 - 90 dias [48] | 55% | 60 | Com FLP (30) Sem FLP (30) | Caso: Centro de Fissura, Controle: Prestadores de cuidados primários | Prontuários e entrevista | | | *** |
| Madhoun et al, 2021 ⁹³ | Caso-controle | EUA | caso [65 ± 16,49] dias, Controle [70 ± 15,09] dias | 73% | 30 | Com FLP (15) Sem FLP (15) | Caso: Centro de Fissura, Controle: Comunidade | Prontuários e entrevista | | | *** |
| Martin and Greatrex-White 2013 ⁸⁰ | Transversal | Reino Unido | 1 semana [9] | 52% | 50 | FP (31) FLP (19) | Hospital | Questionário e diário | * | | * |
| Michel et al. 2018 ⁸⁶ | Coorte retrospectivo | França | NR | 60% | 97 | FL (26) FLP (6) FL (65) | Hospital | Prontuários | ** | * | * |
| Miranda-Filho et al 2021 ⁷ | Coorte retrospectivo | Brasil | caso [4.1] anos, controle [7.7] anos | caso 61,36%, controle 48,72% | 210 | FL (35) FLP (45) FP (43), Fissura rara (9) | Centro de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais e Clínica de Odontopediatria | Prontuários | *** | | ** |
| Montagnoli et al. 2005 ⁸¹ | Transversal | Brasil | 1 - 24 meses [NR] | 59% | 881 | FL (181), FLP (543) FL (157) | Hospital | Prontuários, entrevista e exame físico | ** | | ** |

| Identificação do estudo | Desenho do estudo | País | Idade dos participantes | Número dos indivíduos do sexo masculino (%) | Número de participantes total | Grupos e número de participantes (n) | Recrutamento | Métodos de obtenção dos dados | Newcastle-Ottawa Scale | | |
|--|----------------------|-----------------------|----------------------------------|---|-------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------|----|----|
| | | | | | | | | | S | C | O |
| Oliver and Jones 1997 ⁸² | Transversal | Sudeste País de Gales | NR | NR | 100 | NR | Cartas | Questionário | ** | * | ** |
| Pathumwivatana et al. 2010 ⁸³ | Transversal | Tailândia | NR | NR | 20 | NR | Hospital | Prontuários e entrevista | ** | * | ** |
| Snyder and Ruscello, 2019 ⁸⁴ | Transversal | EUA | 0 - 7,5 anos, [3 anos e 8 meses] | 50% | 26 | FL (1) FLP (18) FP (7) | Centro Médico | Prontuários e entrevista | * | * | * |
| Speltz et al 1994 ⁹⁴ | Caso-controle | EUA | NR | NR | 90 | Com FLP (17), Sem FLP (53) | Hospital e Centro médico | Entrevista | * | ** | * |
| Tungotoyo et al. 2017 ⁹⁵ | Transversal | Uganda | NR | NR | 44 | FLP (44) | Hospital | Questionário e exame clínico | *** | * | * |
| Wu et al. 2020 ⁸⁷ | Coorte Retrospectivo | China | [3 - 12] meses | 53% | 508 | FL (123) FP (263) FLP (122) | Centro médico | Prontuários | ** | * | ** |
| Zarate et al. 2010 ⁸⁸ | Coorte retrospectivo | EUA | 0 - 5 anos | 65% | 307 | NR | Hospital | Prontuários | ** | | * |

Abreviaturas: FL – Fissura labial; FP – Fissura palatal; FLP – Fissura labial e palatal; FLP – Fissura Labiopalatina; NR – Não reportado; DP – Desvio padrão; S - Seleção; C - Comparabilidade; O – Outcome.

3.4 META-ANÁLISE

Vinte estudos não foram incluídos na meta-análise devido aos seguintes motivos: sete estudos apresentaram alto risco de viés,^{75, 78, 80, 84, 88, 92, 93} e treze não descreveram o número de crianças com cada tipo de FLP que haviam recebido AM.^{69, 71, 72, 74, 76, 77, 79, 82, 83, 85, 89, 90, 95}

A meta-análise conduzida para avaliar a associação entre a presença de FLP e AM (Figura 2) mostrou que a presença de FLP esteve associada à ausência de AM ($OR=18,08$; $IC95\%$ 7,09-46,09), com uma heterogeneidade classificada como não importante segundo o teste de inconsistência de Higgins (Chi quadrado, $p=0,54$; $I^2=0\%$).

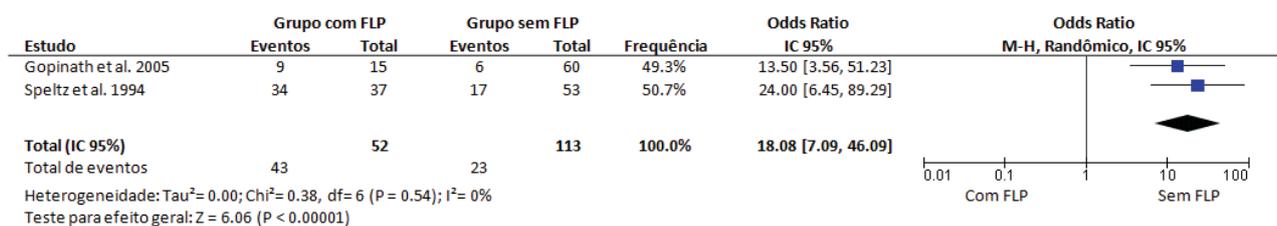


Figura 2 - Forest plots do aleitamento materno em relação à presença e ausência de fissura.

Abreviaturas: FLP - Fissura Labiopalatina; IC - Intervalo de confiança.

Quanto a associação entre os tipos de FLP e AM, observou-se que indivíduos com FP e FLP apresentaram menor frequência de AM em relação a indivíduos com FL ($OR=5,93$; $IC95\%$ 4,30-8,16) (Figura 3), sendo que a heterogeneidade da análise também não foi considerada relevante. (Chi quadrado, $p=0,33$; $I^2=14\%$).

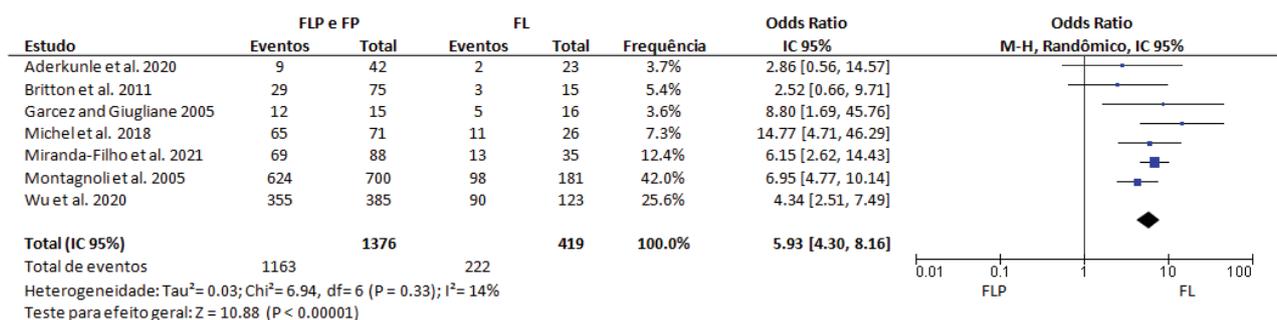


Figura 3 - Forest plots do AM em relação ao tipo de fissura.

Abreviaturas: FL – Fissura labial; FP – Fissura palatal; FLP – Fissura labial e palatal; IC - Intervalo de confiança.

Por fim, a meta-análise que avaliou a relação entre os tipos de FLP e a presença de desafios no AM também apresentou significativa associação e heterogeneidade não importante (Chi

quadrado, $p=0,84$; $I^2=0\%$). Nota-se que crianças com FP e FLP apresentaram maior frequência de desafios no AM ($OR=13,55$; $IC95\%$ 4,91-37,43) quando comparadas as crianças com FL (Figura 4).

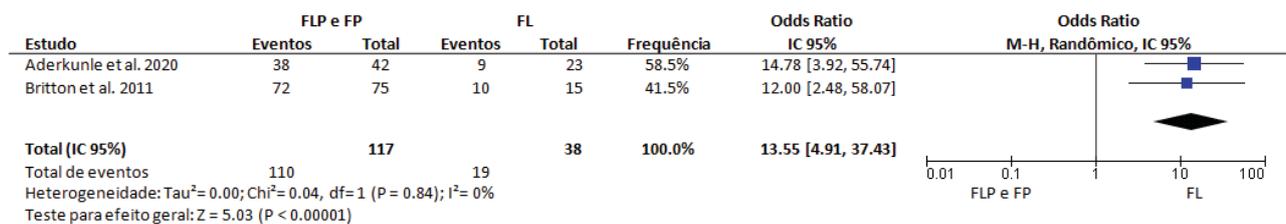


Figura 4 - Forest plots dos desafios em relação ao tipo de fissura.

Abreviaturas: FL – Fissura labial; FP – Fissura palatal; FLP – Fissura labial e palatal; IC - Intervalo de confiança.

3.5 ANÁLISE DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA (GRADE)

As meta-análises que avaliaram tanto a associação entre a presença de FLP e AM, quanto a associação entre os tipos de FLP e os desafios presentes no AM apresentaram baixa certeza da evidência. A meta-análise que analisou a associação entre os tipos de FLP e AM apresentou certeza da evidência muito baixa (Tabela 2).

| Meta-análise | Desfecho | Certeza da Evidência | | | | | Certeza da evidência |
|-------------------------------|---------------------------------------|----------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------|--------------------|----------------------|
| | | Número de estudos | Risco de viés | Inconsistência dos resultados | Evidência indireta | Imprecisão | |
| Grupo com FLP X Grupo sem FLP | Ausência de aleitamento materno | 2 | grave ^a | não grave | não grave | grave ^b | ⊕⊕○○ Baixa |
| Grupo FLP e FP X FL | Ausência de aleitamento materno | 7 | grave ^a | grave ^c | grave ^d | não grave | ⊕○○○ Muito baixa |
| Grupo FLP e FP X FL | Desafios quanto o aleitamento materno | 2 | grave ^a | não grave | não grave | grave ^b | ⊕⊕○○ Baixa |

Abreviaturas: FLP – Fissura Labiopalatina; FLP – fissura lábio palatal; FP – fissura palatal; FL – fissura labial.

Notas: a. Pelo menos um dos estudos apresentou risco de viés moderado de acordo com a NOS; b. Optimal information size (OIS) não atendido; c. Inconsistência nos intervalos de confiança entre os estudos; d. Critérios de avaliação entre os estudos diferiram.

4 DISCUSSÃO

Na literatura, estudos epidemiológicos em várias populações foram conduzidos a fim de avaliar o AM entre pacientes com FLP, no entanto, de acordo com o nosso conhecimento, até o presente momento, não foi realizado nenhum estudo de revisão-sistemática com meta-análise com esse objetivo. No presente estudo, ao analisar a associação entre a presença de FLP e AM,

observou-se que indivíduos com FLP apresentaram uma chance de 18 vezes de não serem amamentados em relação a indivíduos sem FLP. Sabe-se que a presença de fissura compromete a sincronização entre as funções de sugar, engolir e respirar durante o AM,⁹⁶ o que pode justificar esse achado. No entanto, nessa análise somente dois estudos foram incluídos^{91,94} e ambos contaram com amostras reduzidas. Quanto aos estudos primários incluídos, outras limitações podem ser identificadas, Gopinath et al. (2005)⁹¹ não dividiu os pacientes com FLP em relação ao tipo do defeito e Speltz et al. (1994)⁹⁴ não incluiu pacientes com FL no grupo com FLP, o que pode impactar nos resultados superestimando a medida de associação, uma vez que o tipo da FLP está associado a maiores ou menores taxas de AM.

A literatura reporta que o grau de dificuldades na amamentação de crianças com FLP depende do tipo e extensão do defeito.^{6,96} No presente estudo, observou-se que a ausência de AM é significativamente mais frequente em indivíduos com FLP que envolvem o palato (FP e FLP) do que naqueles com FL. Crianças com FL possuem menores dificuldades em relação ao AM, pois o seio da mãe atua como suporte para vedação da fissura, de modo que a pressão negativa necessária para a amamentação seja gerada.⁶ Crianças com fissuras com envolvimento do palato, por sua vez, apresentam maiores dificuldades por não conseguirem a pressão intraoral adequada,⁶ uma vez que a cavidade oral não é separada da cavidade nasal.⁹⁶ Outra limitação que verificamos é em relação à lateralidade da fissura, sendo um fator importante durante o AM, muitos estudos não as dividiram, e somente Britton et al. (2011)⁷⁰ trouxe essa informação quando avaliamos os estudos na análise quantitativa.

Considerando os instrumentos utilizados para análise do desfecho, os estudos incluídos não apresentaram padronização,^{7,68,70,73,81,86,87} três utilizaram questionários/ou entrevista como forma de obtenção dos dados,^{68,70,73} enquanto os demais utilizaram prontuários^{7,81,86,87} Apesar do AM ser uma variável acurada quando se pergunta a mãe, pode-se ter o viés de memória quando avaliada em períodos longos.⁹⁷ Outro ponto importante é que maior parte dos estudos consideraram apenas se houve ou não AM, mas não consideraram o tempo de aleitamento, e se o mesmo foi exclusivo nos primeiros 6 meses de vida. Somente três estudos^{68,70,73} apresentaram esses fatores considerados fundamentais e capazes de impactar na saúde e qualidade de vida das crianças.

Ainda em relação aos tipos de FLP, observou-se associação significativa entre fissuras com envolvimento do palato e a presença de desafios no AM. Embora somente dois estudos tenham sido incluídos nessa análise,^{68,70} existe plausibilidade para esse achado, dado que o envolvimento do palato impacta negativamente nas funções necessárias para que o AM ocorra de forma adequada. Dentre os desafios reportados pelos estudos destacam-se a incapacidade de sugar, regurgitação nasal, produção inadequada de leite pela mãe, e duração prolongada das mamadas.

Maior parte dos estudos incluídos nessa revisão apresentaram moderado risco de viés devido aos domínios seleção e comparabilidade. Embora a prevalência das FLP não seja baixa, essa é uma condição específica que exige tratamento especializado, sendo assim, o recrutamento de indivíduos ocorre principalmente em hospitais e em centros de tratamentos de anomalias craniofaciais, de modo que as amostras dos estudos sejam de conveniência e apresentem números reduzidos. Em relação ao critério de comparabilidade, poucos estudos reportaram grupos de comparação adequados – comparação entre indivíduos com e sem FLP e comparação entre os tipos de FLP – ou ajustaram possíveis fatores de confusão na análise estatística.

A certeza da evidência foi baixa para a análise que avaliou a associação entre a presença de FLP e AM, e para a meta-análise que avaliou a associação entre o tipo de FLP e desafios quanto o AM. A meta-análise que analisou a associação entre os tipos de FLP e AM apresentou certeza da evidência muito baixa. Isso significativa que as estimativas de efeitos são incertas e que os resultados devem ser vistos com cautela. No entanto, é importante pontuar que a ferramenta GRADE foi desenvolvida para ensaios clínicos,²³ sendo assim, classificam inicialmente estudos observacionais como baixa qualidade da evidência devido às limitações inerentes a esse desenho de estudo. Ressalta-se que apesar da certeza da evidência ser baixa, a pergunta do estudo tem caráter observacional, a presente revisão sistemática permitiu a análise dessa associação sintetizando os achados da literatura, incluindo estudos diversas populações em apenas um parâmetro. Apesar das limitações pontuadas, a magnitude da associação observada deve ser considerada pelos profissionais de saúde nos centros de atendimento as crianças fissuradas, políticas públicas com programas de educação em saúde e apoio institucionais ou governamentais devem ser implantados a fim de aumentar a taxa de aleitamento materno em crianças com FLP, em especial, aquelas com envolvimento palatal. Sugere-se que futuros estudos considerem aspectos metodológicos mais rigorosos e critérios como, o tempo de aleitamento materno e a divisão uni ou bilateral da fissura em seus estudos.

5 CONCLUSÕES/CONSIDERAÇÕES FINAIS;

O presente estudo concluiu que a chance de AM entre crianças com FLP é significativamente menor em relação a crianças sem FLP. Considerando os tipos de FLP, a chance de AM entre crianças com fissuras com envolvimento palatal é significativamente menor quando comparado a crianças com fissuras que envolvem somente o lábio. Além disso, desafios quanto o AM são mais frequentes entre crianças com fissuras envolvendo o palato.

6 REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Infant and young child feeding: World Health Organization; 2021 [cited 2022 04 Jul]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding>.
2. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, França GV, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10017):475-90.
3. Branger B, Camelot F, Droz D, Houbiers B, Marchalot A, Bruel H, et al. Breastfeeding and early childhood caries. Review of the literature, recommendations, and prevention. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 2019;26(8):497-503.
4. Spaniol AM, da Costa THM, Bortolini GA, Gubert MB. Breastfeeding reduces ultra-processed foods and sweetened beverages consumption among children under two years old. *BMC public health*. 2020;20(1):330.
5. Hancock S, Zinn C, Schofield G. The consumption of processed sugar- and starch-containing foods, and dental caries: a systematic review. *European journal of oral sciences*. 2020;128(6):467-75.
6. Boyce JO, Reilly S, Skeat J, Cahir P. ABM Clinical Protocol #17: Guidelines for Breastfeeding Infants with Cleft Lip, Cleft Palate, or Cleft Lip and Palate-Revised 2019. *Breastfeeding medicine : the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine*. 2019;14(7):437-44.
7. Miranda-Filho AEF, Gomes HS, Silva RBV, Marques NP, Martelli HJ, Marques NCT. Do Orofacial Clefts Impair Breastfeeding and Increase the Prevalence of Anemia? *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 2021:10556656211054331.
8. IPDTC Working Group. Prevalence at birth of cleft lip with or without cleft palate: data from the International Perinatal Database of Typical Oral Clefts (IPDTC). *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 2011;48(1):66-81.
9. Allori AC, Mulliken JB, Meara JG, Shusterman S, Marcus JR. Classification of Cleft Lip/Palate: Then and Now. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 2017;54(2):175-88.
10. Worth V, Perry R, Ireland T, Wills AK, Sandy J, Ness A. Are people with an orofacial cleft at a higher risk of dental caries? A systematic review and meta-analysis. *British dental journal*. 2017;223(1):37-47.
11. IAPD. Early Childhood Caries: IAPD Bangkok Declaration. *International journal of paediatric dentistry*. 2019;29(3):384-6.
12. Carraro DF, Dornelles CTL, Collares MVM. Fissuras labiopalatinas e nutrição. *Clinical & Biomedical Research*. 2011;31(4).
13. Freitas JA, Garib DG, Oliveira M, Lauris Rde C, Almeida AL, Neves LT, et al. Rehabilitative treatment of cleft lip and palate: experience of the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies-USP (HRAC-USP)--part 2: pediatric dentistry and orthodontics. *Journal of applied oral science : revista FOB*. 2012;20(2):268-81.
14. Tovani-Palone MR. Clefts of the lip and palate, weight gain and surgeries: breast milk versus milk formulas. *Revista de la Facultad de Medicina* 2015;63(4):695-8.

15. Rodrigues R, Fernandes MH, Bessa Monteiro A, Furfuro R, Carvalho Silva C, Vardasca R, et al. Are there any solutions for improving the cleft area hygiene in patients with cleft lip and palate? A systematic review. *International journal of dental hygiene*. 2019;17(2):130-41.
16. World Health Organization. Breastfeeding: World Health Organization; 2018 [cited 2022 14 Jul]. Available from: <https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/breastfeeding>.
17. Booth A, Clarke M, Dooley G, Ghersi D, Moher D, Petticrew M, et al. The nuts and bolts of PROSPERO: an international prospective register of systematic reviews. *Systematic reviews*. 2012;1:2.
18. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed)*. 2021;372:n71.
19. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses Canada: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses; 2019 [cited 2022 24 Jun].
20. Deps TD, Angelo GL, Martins CC, Paiva SM, Pordeus IA, Borges-Oliveira AC. Association between Dental Caries and Down Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*. 2015;10(6):e0127484.
21. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European journal of epidemiology*. 2010;25(9):603-5.
22. Meta-Analysis Workshops. Common mistakes in Meta-Analysis and How to Avoid Them Fixed-effect vs. Random-effects Englewood: Meta-Analysis Workshops; [cited 2022 24 Jun]. Available from: <https://www.meta-analysis-workshops.com/pages/paperseries.php>.
23. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 2022 [cited 2022 Jun 24]. Available from: <http://www.training.cochrane.org/handbook>.
24. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool McMaster University; 2020
25. Amstalden-Mendes LG, Magna LA, Gil-da-Silva-Lopes VL. Neonatal care of infants with cleft lip and/or palate: feeding orientation and evolution of weight gain in a nonspecialized Brazilian hospital. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 2007;44(3):329-34.
26. de Vries IA, Breugem CC, van der Heul AM, Eijkemans MJ, Kon M, Mink van der Molen AB. Prevalence of feeding disorders in children with cleft palate only: a retrospective study. *Clinical oral investigations*. 2014;18(5):1507-15.
27. Gottschlich MM, Mayes T, Allgeier C, James L, Khoury J, Pan B, et al. A Retrospective Study Identifying Breast Milk Feeding Disparities in Infants with Cleft Palate. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2018;118(11):2154-61.
28. Jelenc N, Eberlinc A, Boltežar IH. Feeding and Swallowing Disorders in Children with Clefts in Orofacial Region. *Zdravniski Vestnik*. 2019;88(9-10):405.
29. Kaye A, Thaete K, Snell A, Chesser C, Goldak C, Huff H. Initial Nutritional Assessment of Infants With Cleft Lip and/or Palate: Interventions and Return to Birth Weight. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 2017;54(2):127-36.
30. Madhoun LL, Crerand CE, Keim S, Baylis AL. Breast Milk Feeding Practices and Barriers and Supports Experienced by Mother-Infant Dyads With Cleft Lip and/or Palate. *The Cleft palate-*

- craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association. 2020;57(4):477-86.
31. Nabatanzi M, Seruwagi GK, Tushemerirwe FB, Atuyambe L, Lubogo D. "Mine did not breastfeed", mothers' experiences in breastfeeding children aged 0 to 24 months with oral clefts in Uganda. *BMC pregnancy and childbirth*. 2021;21(1):100.
 32. Namchaitaharn S, Pimpiwan N, Saengnipanthkul S. Breastfeeding Promotion and Nursing Care for Infants with Cleft Palate and/or Cleft Lip in Northeastern Craniofacial Center, Thailand. *The Open Nursing Journal*. 2021;15(1).
 33. Paradise JL, Elster BA, Tan L. Evidence in infants with cleft palate that breast milk protects against otitis media. *Pediatrics*. 1994;94(6 Pt 1):853-60.
 34. Rendón-Macías ME, Castañeda-Muciño G, Cruz JJ, Mejía-Aranguré JM, Villasís-Keever MA. Breastfeeding among patients with congenital malformations. *Archives of medical research*. 2002;33(3):269-75.
 35. Smedegaard L, Marxen D, Moes J, Glassou EN, Sciensan C. Hospitalization, breast-milk feeding, and growth in infants with cleft palate and cleft lip and palate born in Denmark. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 2008;45(6):628-32.
 36. Wolf LS, MOT O. Feeding management of infants with cleft lip and palate and micrognathia. *J Infants Young Children*. 1999.
 37. Alperovich M, Frey JD, Shetye PR, Grayson BH, Vyas RM. Breast Milk Feeding Rates in Patients With Cleft Lip and Palate at a North American Craniofacial Center. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 2017;54(3):334-7.
 38. Baylis AL, Pearson GD, Hall C, Madhoun LL, Cummings C, Neal N, et al. A Quality Improvement Initiative to Improve Feeding and Growth of Infants With Cleft Lip and/or Palate. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 2018;55(9):1218-24.
 39. M McKinney C, Balakrishnan U, Ninan B, Glass R, Cunningham M, Murthy J. A Comparative Study of Two Infant Feeding Tools: The Nifty Cup and The Paladai. *Indian journal of pediatrics*. 2020;87(7):505-11.
 40. Mizuno K, Ueda A, Kani K, Kawamura H. Feeding behaviour of infants with cleft lip and palate. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2002;91(11):1227-32.
 41. Beaumont D. A study into weight gain in infants with cleft lip/palate. *Paediatric nursing*. 2008;20(6):20-3.
 42. Carvalho NO, Matos MFS, Belchior IFC, Araújo MB, Rocha CT, Neves BGJPBeOeCI. Parents' Emotional and Social Experiences of Caring a Child with Cleft Lip and/or Palate. 2021;21.
 43. Escher PJ, Zavala H, Lee D, Roby BB, Chinnadurai S. Malnutrition as a Risk Factor in Cleft Lip and Palate Surgery. *The Laryngoscope*. 2021;131(6):E2060-e5.
 44. Hasanpour M, Ghazavi Z, Keshavarz S. Feeding Behavioral Assessment in Children with Cleft Lip and/or Palate and Parental Responses to Behavior Problems. *Iranian journal of nursing and midwifery research*. 2017;22(2):135-9.
 45. Hubbard BA, Baker CL, Muzaffar AR. Prenatal counseling's effect on rates of neonatal intensive care admission for feeding problems cleft lip/palate infants. *Missouri medicine*. 2012;109(2):153-6.

46. Jones WB. Weight gain and feeding in the neonate with cleft: a three-center study. *The Cleft palate journal*. 1988;25(4):379-84.
47. Lin YT, Tsai CL. Caries prevalence and bottle-feeding practices in 2-year-old children with cleft lip, cleft palate, or both in Taiwan. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 1999;36(6):522-6.
48. Masarei AG, Sell D, Habel A, Mars M, Sommerlad BC, Wade A. The nature of feeding in infants with unrepaired cleft lip and/or palate compared with healthy noncleft infants. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 2007;44(3):321-8.
49. Ravi BK, Padmasani LN, Hemamalini AJ, Murthy J. Weight Gain Pattern of Infants with Orofacial Cleft on Three Types of Feeding Techniques. *Indian journal of pediatrics*. 2015;82(7):581-5.
50. Reid J, Kilpatrick N, Reilly S. A prospective, longitudinal study of feeding skills in a cohort of babies with cleft conditions. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 2006;43(6):702-9.
51. Reid J, Reilly S, Kilpatrick N. Sucking performance of babies with cleft conditions. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 2007;44(3):312-20.
52. Trenouth MJ, Campbell AN. Questionnaire evaluation of feeding methods for cleft lip and palate neonates. *International journal of paediatric dentistry*. 1996;6(4):241-4.
53. Turner L, Jacobsen C, Humenczuk M, Singhal VK, Moore D, Bell H. The effects of lactation education and a prosthetic obturator appliance on feeding efficiency in infants with cleft lip and palate. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 2001;38(5):519-24.
54. Costa B, White P, Kiff JD, Davies A, Stock NM. Parent-reported socioemotional and cognitive development in children with a cleft lip and/or palate at 18 months: Findings from a UK birth cohort. *Child: care, health and development*. 2021;47(1):31-9.
55. Erkkilä AT, Isotalo E, Pulkkinen J, Haapanen ML. Association between school performance, breast milk intake and fatty acid profile of serum lipids in ten-year-old cleft children. *The Journal of craniofacial surgery*. 2005;16(5):764-9.
56. Mzezewa S, Hamese K, Mashego TAB. Neonatal cleft lip repair in babies with breastfeeding difficulties at Polokwane Mankweng Hospital Complex. *South African Journal of Child Health*. 2014;8(4):157-9.
57. Burianova I, Cerny M, Borsky J, Zilinska K, Dornakova J, Martin A, et al. Duration of Surgery, Ventilation, and Length of Hospital Stay Do Not Affect Breastfeeding in Newborns After Early Cleft Lip Repair. 2021;58(2):146-52.
58. Tahmasebifard N, Briley PM, Ellis C, Perry JL. Early Nutrition among Infants Admitted to the NICU with Cleft Lip and Palate. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 2021:10556656211059371.
59. Chandrashekar C, Mahantshetti N, Leelavathy P, Sheriff MA. Evaluation of the effect of interventional feeding practices on growth of cleft lip and palate babies. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*. 2015;4(6):968-93.
60. Donovan K, Child, Nutrition A. Breastfeeding the infant with cleft lip and palate. *ICAN: Infant, Child, & Adolescent Nutrition*. 2012;4(4):194-8.

61. Gallagher E, McKinney C, Glass R. Promoting Breast Milk Nutrition in Infants With Cleft Lip and/or Palate. *Advances in neonatal care : official journal of the National Association of Neonatal Nurses*. 2017;17(2):79-80.
62. Goswami M, Jangra B, Bhushan U. Management of feeding Problem in a Patient with Cleft Lip/Palate. *International journal of clinical pediatric dentistry*. 2016;9(2):143-5.
63. Ize-Iyamu IN, Saheeb BD. Feeding intervention in cleft lip and palate babies: a practical approach to feeding efficiency and weight gain. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2011;40(9):916-9.
64. Kaye A, Thaete K, Snell A, Chesser C, Goldak C, Huff H, et al. Initial Nutritional Assessment of Infants With Cleft Lip and/or Palate: Interventions and Return to Birth Weight. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 2014;51(3):e59-e60.
65. Lazarini Marques I. Growth of children with cleft-lip palate from birth to 10 years of age. *Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease: Springer*; 2012. p. 1763-78.
66. Clarren SK, Anderson B, Wolf LS. Feeding infants with cleft lip, cleft palate, or cleft lip and palate. *The Cleft palate journal*. 1987;24(3):244-9.
67. Heinzl, N., & Baltzer, J. (2003). Aspects of birth and breastfeeding from children with cleft palate. *Zentralblatt fur Gynakologie*, 125(10), 393-397.
68. Adekunle AA, Adamson O, James O, Ogunlewe OM, Butali A, Adeyemo WL. Breastfeeding Practices Among Mothers of Children With Orofacial Clefts in an African Cohort. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 2020;57(8):1018-23.
69. Bian Z, Du M, Bedi R, Holt R, Jin H, Fan M. Caries experience and oral health behavior in Chinese children with cleft lip and/or palate. *Pediatric dentistry*. 2001;23(5):431-4.
70. Britton KF, McDonald SH, Welbury RR. An investigation into infant feeding in children born with a cleft lip and/or palate in the West of Scotland. *European archives of paediatric dentistry : official journal of the European Academy of Paediatric Dentistry*. 2011;12(5):250-5.
71. da Silva Dalben G, Costa B, Gomide MR, Teixeira das Neves LT. Breast-feeding and sugar intake in babies with cleft lip and palate. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 2003;40(1):84-7.
72. Santos ARd, Agner ECA, Mezzomo TR. Práticas alimentares e estado nutricional de crianças menores de 2 anos com fissura labial e palatal. *Nutr. clín. diet. hosp*. 2017:172-6.
73. Garcez LW, Giugliani ER. Population-based study on the practice of breastfeeding in children born with cleft lip and palate. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 2005;42(6):687-93.
74. Gil-da-Silva-Lopes VL, Xavier AC, Klein-Antunes D, Ferreira AC, Tonocchi R, Fett-Conte AC, et al. Feeding Infants With Cleft Lip and/or Palate in Brazil: Suggestions to Improve Health Policy and Research. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 2013;50(5):577-90.
75. Goyal A, Jena AK, Kaur M. Nature of feeding practices among children with cleft lip and palate. *Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*. 2012;30(1):47-50.
76. Higo F. Evolução do estado nutricional de pacientes portadores de fissura de palato com ou sem fissura de lábio: Universidade de São Paulo; 2006.
77. Kucukguven A, Calis M, Ozgur F. Assessment of Nutrition and Feeding Interventions in Turkish Infants with Cleft Lip and/or Palate. *Journal of pediatric nursing*. 2020;51:e39-e44.

78. Lindberg N, Berglund AL. Mothers' experiences of feeding babies born with cleft lip and palate. *Scandinavian journal of caring sciences*. 2014;28(1):66-73.
79. Luiz AG. Alimentação do lactente com fissura labiopalatina no primeiro ano de vida. 2017.
80. Martin V, Greatrex-White S. An evaluation of factors influencing feeding in babies with a cleft palate with and without a cleft lip. *Journal of child health care : for professionals working with children in the hospital and community*. 2014;18(1):72-83.
81. Montagnoli LC, Barbieri MA, Bettioli H, Marques IL, de Souza L. Growth impairment of children with different types of lip and palate clefts in the first 2 years of life: a cross-sectional study. *Jornal de pediatria*. 2005;81(6):461-5.
82. Oliver RG, Jones G. Neonatal feeding of infants born with cleft lip and/or palate: parental perceptions of their experience in south Wales. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 1997;34(6):526-32.
83. Pathumwiwatana P, Tongasukho S, Naratippakorn T, Pradubwong S, Chusilp K. The promotion of exclusive breastfeeding in infants with complete cleft lip and palate during the first 6 months after childbirth at Srinagarind Hospital, Khon Kaen Province, Thailand. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangkaet*. 2010;93 Suppl 4:S71-7.
84. Snyder M, Ruscello DM. Parent Perceptions of Initial Feeding Experiences of Children Born With Cleft Palate in a Rural Locale. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 2019;56(7):908-17.
85. González Jara M, Norambuena Norambuena S, Inostroza Allende F, Lennon Zaninovic L, Quezada Gaponov C, Cornejo Farías J. Caracterización de la alimentación en bebés chilenos con fisura de paladar entre 0 y 6 meses. 2021.
86. Michel B, Caumette E, Tramini P, Bigorre M, Captier G. Évaluation périnatale de la prise de poids des nouveau-nés porteurs de fentes faciales: malformation et techniques d'alimentation. 2018;31(6):270-6.
87. Wu W, Sun J, Liu H, Chen B, Gao Z, Chen Y, et al. Physical Growth Status and Feeding Methods of Chinese Infants With Cleft Lip With or Without Cleft Palate Under 1 Year of Age. *Frontiers in pediatrics*. 2020;8:194.
88. Zarate YA, Martin LJ, Hopkin RJ, Bender PL, Zhang X, Saal HM. Evaluation of growth in patients with isolated cleft lip and/or cleft palate. *Pediatrics*. 2010;125(3):e543-9.
89. Aniansson G, Svensson H, Becker M, Ingvarsson L. Otitis media and feeding with breast milk of children with cleft palate. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery and hand surgery*. 2002;36(1):9-15.
90. Endriga, M. C., Speltz, M. L., Maris, C. L., & Jones, K. (1998). Feeding and attachment in infants with and without orofacial clefts. *Infant Behavior and Development*, 21(4), 699-712.
91. Gopinath VK, Muda WA. Assessment of growth and feeding practices in children with cleft lip and palate. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*. 2005;36(1):254-8.
92. Madhoun LL, Crerand CE, O'Brien M, Baylis AL. Feeding and Growth in Infants With Cleft Lip and/or Palate: Relationships With Maternal Distress. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 2021;58(4):470-8.
93. Madhoun LL, O'Brien M, Baylis AL. Infant-Driven Feeding Systems: Do They "Normalize" the Feeding Experience of Infants With Cleft Palate? *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 2021;58(10):1304-12.

94. Speltz ML, Goodell EW, Endriga MC, Clarren SK. Feeding interactions of infants with unrepaired cleft lip and/or palate. *Infant Behavior and Development*. 1994;17(2):131-9.
95. Tungotyo M, Atwine D, Nanjebe D, Hodges A, Situma M. The prevalence and factors associated with malnutrition among infants with cleft palate and/or lip at a hospital in Uganda: a cross-sectional study. *BMC pediatrics*. 2017;17(1):17.
96. Burca ND, Gephart SM, Miller C, Cote C. Promoting Breast Milk Nutrition in Infants With Cleft Lip and/or Palate. *Advances in neonatal care : official journal of the National Association of Neonatal Nurses*. 2016;16(5):337-44.
97. Amissah EA, Kancherla V, Ko YA, Li R. Validation Study of Maternal Recall on Breastfeeding Duration 6 Years After Childbirth. *Journal of human lactation : official journal of International Lactation Consultant Association*. 2017;33(2):390-400.