



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS  
INSTITUTO LEÔNIDAS E MARIA DEANE – FIOCRUZ  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
MESTRADO EM SAÚDE, SOCIEDADE E ENDEMIAS NA AMAZÔNIA

**IDADE DOS PAIS COMO FATOR DE RISCO PARA  
FISSURAS LABIOPALATAIS: UMA META-ANÁLISE**

ANA PAULA CORRÊA DE QUEIROZ HERKRATH

MANAUS

2010



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS  
INSTITUTO LEÔNIDAS E MARIA DEANE – FIOCRUZ  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
MESTRADO EM SAÚDE, SOCIEDADE E ENDEMIAS NA AMAZÔNIA

ANA PAULA CORRÊA DE QUEIROZ HERKRATH

**IDADE DOS PAIS COMO FATOR DE RISCO PARA  
FISSURAS LABIOPALATAIS: UMA META-ANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, Sociedade e Endemias na Amazônia da Universidade Federal do Amazonas, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Mario Vianna Vettore

Co-orientadora: Profa. Dra. Maria Augusta Bessa Rebelo

MANAUS

2010

Ficha Catalográfica  
(Catalogação realizada pela Biblioteca Central da UFAM)

Herkrath, Ana Paula Corrêa de Queiroz

H548i Idade dos pais como fator de risco para fissuras labiopalatais:  
uma meta-análise / Ana Paula Corrêa de Queiroz Herkrath. - Manaus:  
UFAM, 2010.  
85 f.; il.

Dissertação (Mestrado em Saúde, Sociedade e Endemias na  
Amazônia) — Universidade Federal do Amazonas, 2010.

Orientador: Prof. Dr. Mario Vianna Vettore

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria Augusta Bessa Rebelo

1. Fissura palatina 2. Fenda labial 3. Labios - Anomalias e  
deformidades I. Vettore, Mario Vianna II. Rebelo, Maria Augusta  
Bessa III. Universidade Federal do Amazonas IV. Título

CDU 616.315-007.25(043.3)

ANA PAULA CORRÊA DE QUEIROZ HERKRATH

**IDADE DOS PAIS COMO FATOR DE RISCO PARA  
FISSURAS LABIOPALATAIS: UMA META-ANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, Sociedade e Endemias na Amazônia da Universidade Federal do Amazonas, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Aprovado em 24 de março de 2010

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. Mario Vianna Vettore – Presidente  
Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

Prof. Dr. Samuel Jorge Moysés – Membro  
Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUC-PR

Profa. Dra. Flávia Cohen Carneiro Pontes – Membro  
Universidade Federal do Amazonas – UFAM

#### AO MEU ESPOSO

FERNANDO, que me escolheu e me permitiu escolhê-lo. Que me fez sentir a plenitude e a serenidade do amor, e, todos os dias, conforta-me com sua proteção e me motiva a ser forte para seguir adiante. Dono de uma inteligência inspiradora, dinamicidade contagiante e de uma generosidade enternecedora. Que fez “minha vida maravilhosa depois que entrou no meu mundo”.

#### AOS MEUS PAIS

PAULO e CÉLIA, sinônimos do amor supremo e incondicional, a quem volto meus pensamentos e sentimentos de profunda gratidão, com quem aprendi o valor da integridade. As palavras não são suficientes para retribuir tanta proteção e amor.

#### ÀS MINHAS IRMÃS

ADRIANA e TATIANA, que me fazem sentir um amor de mãe antes de viver a maternidade, os mais puros e eternos amores da minha vida, com quem divido as doces lembranças da infância, a certeza da cumplicidade, e todas as conquistas da vida.

## AGRADECIMENTOS

A DEUS, pelo dom da vida, por me fazer sentir força quando peço por isso, pelas bênçãos infinitas, por me permitir celebrar o dia de hoje.

Ao meu esposo, FERNANDO, por todo o amor que me oferece todos os dias, por tornar tudo tão mais fácil para mim, pela participação indispensável em todas as etapas da realização deste trabalho, pela inspiração, confiança, apoio, paciência, admiração e cuidado. Por ter seguido sua vida comigo.

Aos meus pais, PAULO e CÉLIA, por terem sempre me apoiado nas minhas escolhas, por terem me incentivado, permitido e suportado ter a formação profissional que sustento hoje. Pelos valores que me ensinaram, maior herança que poderiam me dar.

Às minhas irmãs, ADRIANA, pelo exemplo de determinação e superação, pelo companheirismo de quando éramos “só nós duas” em Bauru, pelo que me ensina sem perceber, e TATIANA, pela ajuda nas horas difíceis, pela tolerância aos meus humores, às duas, pela cumplicidade e disponibilidade de sempre.

Ao meu primo-irmão, MAURO, por completar minha família e pelo carinho irreverente que me oferece.

Ao meu amigo e cunhado GUSTAVO, pelos mais de quinze anos de amizade, por amar e completar minha família, e por ter se tornado meu mais novo exemplo de docência.

À minha co-orientadora, Prof. Dra. MARIA AUGUSTA BESSA REBELO, pelo exemplo de dedicação à docência, por ter me apresentado à pesquisa científica, por me incentivar a ingressar na atividade acadêmica e na carreira de magistério, pelos ensinamentos, pela confiança e admiração e pela amizade que construímos.

Ao meu orientador, Prof. Dr. MARIO VIANNA VETTORE, pelo exemplo de dedicação à pesquisa científica, por ter me inspirado a buscar pela odontologia baseada em evidência, e pela grande oportunidade de aprendizado que me proporcionou.

Às Professoras convidadas para compor a banca de Qualificação do Projeto de Pesquisa, Dra FLÁVIA COHEN CARNEIRO PONTES e TATIANA NAYARA LIBÓRIO DOS SANTOS pela atenção e pelas sugestões.

Aos docentes e professores convidados do curso de mestrado em Saúde, Sociedade e Endemias na Amazônia, por me apresentarem os trajetos desse caminho, por ampliarem meus horizontes em relação à pesquisa e saúde pública e pelos aprendizados transmitidos.

À Faculdade de Odontologia da UFAM, nas pessoas da Diretora Prof. Dra. Maria Augusta Bessa Rebelo, por ter-me permitido e apoiado na realização desse curso, e das Profs. Dras. NIKEILA CHACON DE OLIVEIRA CONDE e JULIANA VIANA PEREIRA, colegas de trabalho e amigas conquistadas durante minha passagem como docente pela FAO-UFAM, pela compreensão nas horas em que precisei me ausentar por exigência do curso, por compartilharem experiência profissional e pela demonstração de amizade e confiança em todos os momentos.

Aos demais professores da FAO-UFAM, especialmente JANETE, GIORGE, JOSÉ EDUARDO, LUCIANA, BRENDA, por dividirem experiências e conhecimento, por tornarem o ambiente de trabalho aprazível e pela torcida.

Ao Hospital de Aeronáutica de Manaus, nas pessoas do Coronel Médico FERNANDO JOSÉ TEIXEIRA DE CARVALHO, ex-diretor desse Hospital, que me concedeu dispensa para realizar esse curso, e, especialmente, do Major Dentista MARIO JOSÉ DE OLIVEIRA RICART, chefe da Divisão Odontológica, por ter não somente me permitido cumprir o programa do curso, mas por sempre se mostrar atencioso a todas as minhas solicitações.

Aos meus professores da Faculdade de Odontologia da UFAM, por todos os ensinamentos transmitidos.

A todos os professores do curso de especialização em Dentística (APCD- Bauru), especialmente ao Prof. Dr. JOSÉ MONDELLI. Seu exemplo de vida profissional dispensa

comentários. Pela forma zelosa e respeitosa com que me acolheu como aluna, no Departamento de Dentística da FOB-USP, e pela confiança conquistada.

A todos os professores dos cursos de atualização e especialização em Ortodontia (HRAC-USP e PROFIS), especialmente ARLETE CAVASSAN, RITA LAURIS, ARACI MALAGODI, CARLOS ALBERTO AIELLO, TERUMI OKADA, OMAR GABRIEL DA SILVA FILHO, LEOPOLDINO CAPELOZZA FILHO, pelo exemplo de ortodontistas e docentes, pelos ensinamentos da Ortodontia Contemporânea baseados em evidência científica, e pelos anos de convívio tão agradáveis.

A todos os funcionários e aos demais profissionais do “Centrinho” (HRAC-USP), pelo auxílio na aprendizagem do exercício da profissão de ortodontista, pela amizade e respeito mútuos conquistados nos anos de convivência.

Aos colegas de curso, LEIDIANE, SILVANE, ANA ANGÉLICA, DAVI, HENRI, NICOLAS ROSANA, pelo convívio agradável, pelas trocas de conhecimentos e dúvidas compartilhadas e pelos momentos de descontração nos intervalos.

Aos meus amigos de graduação e pós-graduação, especialmente BRUNA, INGRID, TATIANA MOURA, TATIANA GONDIM, JULIANA TAPAJÓS, LUCIANA, ANDRÉA, LARISSA, TATIANA NISHIOKA, HELOÍSA, TIAGO, MARCELO, GUILHERME, LUDMILA, MANOELA, YAMILLE, JULIANA FIGUEIREDO, HELENA, POLIANA, ROBERTA pelo companheirismo nos estudos, pelos “anos de faculdade”, pelos “anos de Bauru”, pela amizade que nos une, pela torcida fiel, por terem dividido comigo momentos inesquecíveis e dias lindos, dos quais hoje me recordo com tanta saudade. E por nos mantermos juntos, mesmo quando estamos distantes.

Ao amigo de graduação, pós-graduação e de profissão, Prof. CELSO TINOCO CAVALCANTI, pelo incentivo a ir trilhar caminhos bauruenses, pelo norte na Ortodontia, pelo apoio quando retornei a Manaus, pelo carinho e amizade de sempre.

Ao companheiro de plantão e amigo de coração, KARAM, ser humano incrível, por ter-me “adotado”, por nunca ter medido esforços para me ajudar em tudo que precisei.



Às minhas amigas de trabalho do HAMN, especialmente às Tenentes RENATA, IZABELA, SANDRA PREMOLI, ANA BACKSMAN, THAYZA, MAIBY, CRISTIANE, MIELE, ÉRIKA, MICHELLE, VERENA pelos momentos agradáveis que passamos juntas todos os dias.

À MINHA FAMÍLIA, tios e primos, especialmente a minha TIA CLÉA, que nos deixou antes de me ver cumprir mais uma etapa. Por ter vivido sua vida para seus sobrinhos. Agradeço o amor, as preces, a torcida e o orgulho que demonstrava sentir de mim. Saudade eterna.

À FAMÍLIA HERKRATH, por me acolherem com amor, incentivando-me sempre.

Aos funcionários do Centro de Pesquisa Leônidas e Maria Deane, especialmente LAURA DANIEL e HELEN, que nos auxiliaram no cumprimento das atividades acadêmicas.

Aos autores de trabalhos que gentilmente atenderam a minha solicitação, enviando-me cópias dos seus artigos, Apirag Chuangsuwanich, Bengt Källén, Czeizel, Jean Brender, Irvin Emanuel, Martina Cornel, Mehmet Alikasifoglu, Ranbir Balgir, Sonja Rasmussen, Suzan Carmichael, T'sang-T'ang Hsieh.

Aos meus pacientes portadores de fissuras labiopalatais, inspiração para a realização deste trabalho. Pelos exemplos de perseverança e superação, verdadeiras lições de vida protagonizadas por crianças e jovens tão especiais.

Agradeço a quem, de alguma forma, contribuiu para que eu chegasse até aqui, na minha vida e na minha profissão. É impossível enumerar todos, mas guardo por cada meu sincero sentimento de gratidão. Sem vocês, nada teria sido possível!

## RESUMO

As fissuras labiopalatais representam as malformações congênitas que mais comumente afetam a face e a cavidade bucal. A etiologia das fissuras orais é multifatorial e complexa, sendo os fatores etiológicos genéticos e ambientais os mais importantes. A idade dos pais como fator de risco para a ocorrência de fissura labiopalatal já foi objeto de estudo de vários autores. Entretanto, não há um consenso sobre essa associação. O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar a relação entre idade dos pais e a ocorrência de fissura de lábio e palato. A metodologia empregada nesta revisão incluiu estratégia de busca na literatura, critérios de inclusão e exclusão dos estudos, seleção dos artigos, extração de dados, avaliação da qualidade e meta-análise. A busca foi conduzida nas bases PUBMED, EMBASE, LILACS, Scielo, SCOPUS e biblioteca Cochrane, com o emprego da combinação dos descritores “risk factor”, “risk factors”, “maternal age”, “paternal age”, “parental age”, “oral cleft”, cleft lip” e “cleft palate”. Foram selecionados estudos de coorte, caso-controle e seccionais envolvendo seres humanos, publicados em língua inglesa entre 1953 e 2009. A avaliação qualitativa evidenciou que a metodologia dos estudos não foi uniforme e sujeita a vieses. Observou-se uma associação estatisticamente significativa da idade materna  $\geq 40$  anos com a fissura de lábio com ou sem fissura de palato (FL/P) (OR=1,56 (95% IC: 1,38-1,76) e da idade materna nas faixas etárias de 35-39 anos (OR=1,20 (95% IC: 1,09-1,32) e  $\geq 40$  anos (OR=1,28 (95% IC: 1,05-1,55) com a fissura de palato isolada (FP), indicando ainda, um gradiente entre maior idade materna e FP. Não houve evidências de associação entre a idade materna precoce ( $< 20$  anos) e a idade paterna precoce ( $< 20$  anos) e avançada ( $\geq 40$  anos) com a ocorrência de fissuras labiopalatais. Concluiu-se que mulheres com idade avançada apresentaram uma maior probabilidade de terem filhos com FP e FL/P.

**Palavras-chave:** Fissura palatina. Fenda labial. Idade materna. Idade paterna. Fatores de risco. Epidemiologia.

## ABSTRACT

The orofacial clefts are the congenital malformations that affect the face and oral cavity mostly. The etiology of oral clefts is multifactorial and complex, and genetic and environmental factors are the most important. Although the association between parental age and orofacial cleft has been investigated by several authors, there is no consensus on this association. The aim of this systematic review was to assess the relationship between parental age and the occurrence of oral cleft. The methods applied included literature search strategy, inclusion and exclusion criteria for selecting the studies, data extraction, quality assessment and meta-analysis. A comprehensive search was performed at PUBMED, EMBASE, LILACS, Scielo, SCOPUS and Cochrane Library, with the following terms “risk factor”, “risk factors”, “maternal age”, “paternal age”, “parental age”, “oral cleft”, cleft lip” and “cleft palate”. Cohort, case-control and cross-sectional studies were selected between 1953 and 2009. Only papers written in English language were included. The quality assessment showed that the methods of the included studies were not homogeneous and bias might have occurred. A significant statistical association was found between maternal age  $\geq 40$  years and cleft lip with or without cleft palate (CL/P) (OR=1.56 (95% IC: 1.38-1.76), and maternal age in the age groups 35-39 years (OR=1.20 (95% IC: 1.09-1.32) and  $\geq 40$  years (OR=1.28 (95% IC: 1.05-1.55) with isolated cleft palate (CP). A gradient between maternal age and CP was also observed. There was no evidence of association of early maternal age ( $< 20$  years), early paternal age ( $< 20$  years) and advanced paternal age ( $\geq 40$  years) with oral clefts. In conclusion, older women were more likely to have children with CL and CL/P.

**Key words:** Cleft palate. Cleft lip. Maternal age. Paternal age. Risk Factors. Epidemiology.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma relativo às etapas de seleção dos estudos incluídos .....	34
Figura 2 – Resultado da meta-análise que avaliou a associação entre idade paterna < 20 anos e a FL/P (método randômico) .....	51
Figura 3 – Resultado da meta-análise que avaliou a associação entre idade paterna < 20 anos e a FP (método randômico) .....	52
Figura 4 – Resultado da meta-análise que avaliou a associação entre idade paterna ≥ 40 anos e a FP (método randômico) .....	53
Figura 5 – Resultado da meta-análise que avaliou a associação entre idade materna < 20 anos e a FL/P (método randômico) .....	54
Figura 6 – Resultado da meta-análise que avaliou a associação entre idade materna < 20 anos e a FL (método randômico) .....	55
Figura 7 – Resultado da meta-análise que avaliou a associação entre idade materna < 20 anos e a FP (método randômico) .....	56
Figura 8 – Resultado da meta-análise que avaliou a associação entre idade materna ≥ 35 anos e a FL/P (método randômico) .....	57
Figura 9 – Resultado da meta-análise que avaliou a associação entre idade materna ≥ 40 anos e a FL/P (método randômico). A associação encontrada foi estatisticamente significativa .....	58
Figura 10 – Resultado da meta-análise que avaliou a associação entre idade materna ≥ 35 anos e a FP (método randômico) .....	59
Figura 11 – Resultado da meta-análise que avaliou a associação entre idade materna na faixa etária de 35-39 anos e a FP (método randômico). A associação encontrada foi estatisticamente significativa .....	60
Figura 12 – Resultado da meta-análise que avaliou a associação entre idade materna ≥ 40 anos e a FP (método randômico). A associação encontrada foi estatisticamente significativa .....	61

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Distribuição dos 110 artigos selecionados na análise dos critérios de elegibilidade, de acordo com a base de dados utilizada .....	31
Tabela 2 – Estudos excluídos da revisão sistemática .....	32
Tabela 3 – Estudos incluídos para avaliação da qualidade .....	35

## LISTA DE ABREVIATURAS

FL/P	Fissura de lábio com ou sem fissura de palato
FP	Fissura de palato isolada
FL	Fissura de lábio isolada
FLP	Fissura de lábio e palato
CL/P	<i>Cleft lip with or without cleft palate</i>
CP	<i>Cleft palate only</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	1
2 REVISÃO DE LITERATURA .....	6
2.1 Fatores de risco para fissuras labiopalatais .....	6
2.2 Revisão sistemática de literatura .....	14
2.3 Revisões sistemáticas e meta-análises que avaliaram os fatores etiológicos das fissuras labiopalatais .....	17
3 OBJETIVOS E PERGUNTAS DA REVISÃO SISTEMÁTICA .....	23
3.1 Objetivo geral .....	23
3.2 Objetivos específicos .....	23
3.3 Perguntas .....	23
4 METODOLOGIA .....	24
4.1 Estratégia de busca .....	24
4.2 Critérios de inclusão .....	24
4.3 Critérios de exclusão .....	24
4.4 Seleção dos artigos .....	25
4.5 Extração de dados .....	25
4.6 Avaliação de qualidade .....	25
4.7 Análise estatística .....	29
5 RESULTADOS .....	31
5.1 Avaliação de qualidade .....	34
5.2 Avaliação quantitativa .....	50
6 DISCUSSÃO .....	62
7 CONCLUSÕES .....	67
REFERÊNCIAS .....	68

## 1 INTRODUÇÃO

As anomalias craniofaciais constituem um grupo altamente diverso e complexo de malformações congênicas e, indubitavelmente, as fissuras labiopalatais correspondem à manifestação mais freqüente e, portanto, de grande relevância para a saúde pública (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

As fissuras labiopalatais são usualmente classificadas em dois grandes grupos: fissura de lábio com ou sem fissura de palato (FL/P) e fissura de palato isolada (FP), baseando-se em diferenças no desenvolvimento embriológico, além de dividirem semelhanças nas características epidemiológicas (MURRAY, 2002). Embora as FL/P possam ser divididas em fissura de lábio isolada (FL) e fissura de lábio e palato (FLP) e sejam, de fato, malformações heterogêneas, a maioria dos estudos epidemiológicos analisa-as como um único grupo porque são consideradas patogeneticamente similares (MITCHELL *et al.*, 2002). As fissuras labiopalatais podem aparecer como anomalias isoladas ou como parte de um conjunto de anomalias múltiplas, acompanhadas por outras malformações (MURRAY, 2002). No entanto, na maioria dos casos, entre 70% e 80%, as FL/Ps não se manifestam associadas a outros defeitos congênicos, desordens genéticas ou anomalias cromossômicas. As FPs, em cerca de 50% dos casos, aparecem associadas a síndromes (MITCHELL *et al.*, 2002; WYSZYNSKI, 2002).

Essas malformações afetam uma proporção significativa da sociedade global, sendo que sua prevalência varia de acordo com a região geográfica e grupo étnico considerado (CROEN *et al.*, 1998), além da condição sócio-econômica (BENDER, 2000). De forma geral, as populações de origem asiática apresentam uma maior incidência do que as populações caucasianas, as quais, por sua vez, tem maior incidência do que as populações africanas. Os nativos americanos apresentam a maior prevalência de FL/P, com 3,6 casos por 1000 nascimentos, e os asiáticos, a segunda maior prevalência, com 2,1:1000 nascimentos para os chineses e 1,7:1000 nascimentos para os japoneses. A FP isolada apresenta menor prevalência (1:2000) e menor variação entre os diferentes grupos raciais. Sua prevalência é maior em asiáticos do que em caucasianos ou africanos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002). Considera-se a variação geográfica menos importante que as diferenças étnicas, já que se observa que os grupos migrantes mantem as taxas similares àquelas de sua região de origem (VANDERAS, 1987).



No Brasil, o estudo pioneiro sobre a epidemiologia das fissuras labiopalatais, realizado na cidade de Bauru, São Paulo, determinou a prevalência de 1:650 nascimentos (NAGEM FILHO, MORAES & ROCHA, 1968). No entanto, as regiões Norte e Nordeste, comparativamente às demais regiões, apresentam as menores taxas de prevalência do país. As discrepâncias regionais podem ser imputadas à menor exposição da população da região Norte aos fatores de risco ou, o que é muito mais provável, a falhas na notificação dos casos (LOFFREDO, FREITAS & GRIGOLI, 2001).

A presença da fissura labiopalatal compromete a fala, audição, aparência e cognição, o que pode levar a uma prolongada e adversa influência na saúde e na integração social (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002; MOOSEY *et al.*, 2009). Pacientes afetados precisam de um cuidado multidisciplinar – envolvendo enfermagem, cirurgia plástica, fonoaudiologia, ortodontia, serviço social, psicologia, otorrinolaringologia, nutrição, entre outras especialidades – desde o nascimento até a vida adulta, e apresentam morbidade e mortalidade mais altas do que aqueles não afetados (CHRISTENSEN *et al.*, 2004, NGAI *et al.*, 2005). Embora a reabilitação seja possível com um tratamento de boa qualidade, as fissuras labiopalatais inevitavelmente impõem uma alta carga de cuidados.

Os custos da atenção à saúde para a reabilitação dos pacientes portadores de fissura labiopalatal são elevados. No ano de 2000, o *National Institute of Dental and Craniofacial Research* dos Estados Unidos da América estimou em 1 bilhão de dólares/ano o investimento necessário para atender portadores dessas malformações ao longo de suas vidas e, em 2001, o *National Health Service* do Reino Unido avaliou em 6,4 milhões de libras/ano o investimento necessário para manter uma unidade regional multiprofissional com capacidade para 140 casos novos/ano. Por outro lado, os custos do não-tratamento ou do tratamento ineficiente também são elevados. O ônus em termos de morbidade, distúrbios emocionais, estigmatização e exclusão social recai não só sobre o portador, mas também sobre sua família e sobre a sociedade (MONLLEÓ & GIL-DA-SILVA-LOPES, 2006). Nos países em desenvolvimento, os custos da reabilitação e os problemas de acesso colocam o tratamento além do alcance de um vasto número de indivíduos afetados (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

O tratamento das fissuras labiopalatais tem, até agora, escapado do rigor de uma avaliação contemporânea e existe uma falta de consenso no manejo mesmo destas condições, mesmo para aquelas mais comuns. Como não existe uma estratégia internacional consensual, as

pesquisas vislumbram a compreensão das causas das fissuras labiopalatais, o que levaria à prevenção ou redução da ocorrência de novos casos, e ao aprimoramento do seu tratamento. A cooperação multicêntrica é essencial. O objetivo, tanto do ponto de vista científico quanto humanitário, deve ser avançar no conhecimento e na compreensão dos fatores causais para, então, ter-se a capacidade de instituir medidas preventivas primárias (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002; CHEN, HWANG e GUO, 2008).

Sabe-se que a origem das fissuras labiopalatais é multifatorial e complexa. Fatores genéticos e ambientais contribuem para a ocorrência dessas malformações (MURRAY, 2002; WANTIA & RETTINGER, 2002; JUGESSUR & MURRAY, 2005). No entanto, a real contribuição dos fatores genéticos e ambientais na etiologia das fissuras labiopalatais não-sindrômicas ainda é desconhecida (MOSSEY *et al.*, 2009, SIVERTSEN *et al.*, 2008). Classicamente, considerava-se que o componente genético explicaria cerca de 30% dos casos observados (TOLAROVÁ & CERVENKA, 1998; SILVA FILHO, FREITAS & OKADA, 1999). Porém, uma maior contribuição da genética vem sendo reconhecida (MARCANO *et al.*, 2004; ZUCCHERO *et al.*, 2004; SCAPOLI *et al.*, 2006; DODÉ *et al.*, 2007). Na verdade, algumas pesquisas sinalizam que uma interação entre os fatores genéticos e ambientais teria maior importância na ocorrência das fissuras labiopalatais nas populações do que apenas um único fator isolado (SHAW *et al.*, 1996; ROMITTI *et al.*, 1999), e, apesar do recente progresso em identificar fatores de risco ambientais e genéticos, permanecem importantes lacunas (GENISCA *et al.*, 2009).

Ao longo do tempo, os estudos tentam relacionar alguns fatores ambientais com a ocorrência das fissuras labiopalatais: tabagismo (KÄLLÉN, 1997; LIEFF *et al.*, 1999; CHUNG *et al.*, 2000; LITTLE *et al.*, 2004; LEITE & KOIFMAN, 2009), uso de álcool (MUNGER *et al.*, 1996; ROMITTI *et al.*, 1999; BILLE *et al.*, 2007; DEROO *et al.*, 2008; LEITE & KOIFMAN, 2009), uso de medicamentos (DOLOVICH *et al.*, 1998; RODRÍGUEZ-PINILLA & MARTÍNEZ-FRÍAS, 1998; CARMICHAEL & SHAW, 1999; CARMICHAEL *et al.*, 2007), distúrbios sistêmicos (ABERG, WESTBOMB & KALLEN, 2001; SPILSON, KIM & CHUNG, 2001; CEDERGREN & KÄLLÉN, 2005), fatores ocupacionais (BIANCHI *et al.*, 1997; CORDIER *et al.*, 1997; GARCIA & FLETCHER, 1998), exposição a fatores ambientais (SHAW *et al.*, 1999.).

A associação entre a ocorrência da fissura labiopalatal e a idade dos pais também vem sendo avaliada. Os resultados das pesquisas que buscam investigar se a idade da mãe está associada a um aumento no risco de gerar filhos com fissuras labiopalatais são conflitantes. Diversos estudos epidemiológicos encontraram associação positiva (SHAW, CROEN & CURRY, 1991; BILLE *et al.*, 2005; POLETTA *et al.*, 2007; GONZÁLEZ *et al.*, 2008; DAI *et al.*, 2009). Em contrapartida, alguns estudos não encontraram essa associação (TAN, 1988; CORNEL *et al.*, 1992; BAIRD, SADOVNICK & YEE, 1994; WANG *et al.*, 2009).

A idade do pai tem emergido como um importante fator de risco para algumas malformações. Os dados relacionando idade paterna à prevalência de malformações congênitas isoladas também são contraditórios (MILAN *et al.*, 1994; BLANCO-DAVILA, 2003; RITTLER, LÓPEZ-CAMELO E CASTILLA, 2004; BILLE *et al.*, 2005; POLETTA *et al.*, 2007; HARVILLE *et al.*, 2007; MATERNA-KIRYLUK *et al.*, 2009; WANG *et al.*, 2009) e a interação entre idade materna e idade paterna ainda não foi bem estudada. Como a idade da mãe e a idade do pai estão fortemente correlacionadas, a avaliação de seus efeitos individuais no risco de malformações congênitas pode ser enviesada (MATERNA-KIRYLUK *et al.*, 2009).

Constatar se a idade dos pais está ou não associada com a fissura não é interessante somente para o esclarecimento sobre a etiologia das fissuras, mas é também importante sob um ponto de vista biológico e de saúde pública. Com base nos dados censitários, no período entre 1980 e 2000 houve um acentuado declínio dos coeficientes de fecundidade nos grupos etários mais velhos, e um consequente aumento da participação relativa no total da fecundidade dos grupos etários mais jovens, levando ao rejuvenescimento da estrutura da fecundidade no País. No período de 2000 a 2006, iniciou-se uma ligeira inversão da tendência entre as mulheres adolescentes e jovens, com declínio da participação dos nascimentos oriundos de mães dos grupos etários de 15 a 19 anos e de 20 a 24 anos, para o conjunto do País e aumento para os grupos etários mais velhos (IBGE, 2009).

A revisão sistemática é o tipo de estudo considerado como a melhor evidência científica disponível para definir se os achados empíricos que envolvem malformações são consistentes e podem ser generalizados entre as populações. O método utilizado nas revisões sistemáticas intenciona limitar os vieses de identificação, seleção e interpretação dos estudos, aumentando assim, a acurácia de suas conclusões (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

Essa é uma questão fundamental para os especialistas envolvidos nos cuidados aos pacientes portadores de anomalias craniofaciais. Há muita informação disponível, contudo, a diversidade e a falta de cuidados metodológicos fazem com que nem sempre os estudos possuam uma qualidade confiável. Dessa forma, as revisões sistemáticas da literatura são muito relevantes para tornar possível a prática profissional baseada em evidência científica.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Fatores de risco para fissuras labiopalatais

A motivação inicial para o estudo do papel dos fatores de risco genéticos e ambientais para a ocorrência das fissuras labiopalatais foi gerar conhecimento para aprimorar seu diagnóstico e prevenção (MURRAY, 2002). Dessa forma, para ofertar cuidados adequados em longo prazo e aconselhamento genético e de recorrência de risco apropriados, a identificação da etiologia das fissuras labiopalatais é essencial (WYSZYNSKI, 2002). O que se sabe é que a heterogeneidade etiológica é o grande componente nesse grupo de defeitos congênitos (WYSZYNSKI & BEATY, 1996).

#### *Fatores genéticos e interações*

A tese de Fogh-Andersen foi o primeiro estudo a indicar a influência de fatores genéticos na ocorrência de fissuras labiopalatais (FOGH-ANDERSEN, 1942 *apud* BENDER, 2000). Desde então, a natureza da contribuição genética na etiologia de fissuras labiopalatais não sindrômicas ainda está sob investigação e discussão. Um estudo de base familiar revelou que a concordância na manifestação dessas malformações entre gêmeos monozigóticos foi de aproximadamente 60%, e entre gêmeos dizigóticos reduziu-se para 10% ou menos (CHRISTENSEN & FOGH-ANDERSEN, 1993). Baseando-se nesses dados, a estimativa de hereditariedade estaria próxima de 70%, corroborando os achados que postulam que os fatores genéticos desempenham o papel principal na etiologia dessas malformações, mas também indicando o envolvimento de fatores ambientais (WANTIA & RETINGER, 2002).

Algumas pesquisas no campo da genética vem sendo realizadas com o objetivo de identificar quais genes teriam o potencial de interferir na causa da fissura labiopalatal. A interferência de variantes alélicas dos genes IRF6, MSX1, TGF $\alpha$ , TGF $\beta$ 2, TGF $\beta$ 3, RARA, MTHFR, PVRL1, TBX22 e FGFR1 já foi sugerida em alguns estudos (CHENEVIX-TRENCH *et al.*, 1992; LIDRAL *et al.*, 1998; TANABE *et al.*, 2000; BEATY *et al.*, 2001; MARTINELLI *et al.*, 2001; MARCANO *et al.*, 2004; ZUCCHERO *et al.*, 2004; SCAPOLI *et al.*, 2006; DODÉ *et al.*, 2007). A contribuição dos genes MSX1, IRF6, FGFR1 parece explicar aproximadamente 15% das fissuras labiopalatais não sindrômicas (JUGESSUR & MURRAY, 2005). A regulação

da expressão dos genes durante o desenvolvimento embrionário é de importância inquestionável (FINELL *et al.*, 2004).

Estudos genéticos e epidemiológicos falharam ao tentar demonstrar um mecanismo genético único na morfogênese das fissuras labioplatais. (LEITE, PAUMGARTEN E KOIFMAN, 2002). Alguns estudos sugerem que fatores ambientais podem modificar o mecanismo genético, determinando a ocorrência das fissuras labioplatais nas populações, embora ainda não haja um consenso. Uma pesquisa realizada utilizando-se de dados de um estudo caso-controle de base populacional demonstrou que a interação do tabagismo ou do uso de álcool com variantes alélicas dos genes  $TGF\alpha$ ,  $TGF\beta 3$ ,  $MSX1$  potencializa o risco da ocorrência de fissura, em maior magnitude do que a exposição ambiental isolada (ROMITTI *et al.*, 1999), corroborando o resultado de estudo caso-controle anterior que concluiu que as fissuras labiopalatais podem resultar da interação entre o genótipo, uma expressão do gene  $TGF\alpha$ , com um fator exógeno, a exposição materna ao tabagismo (SHAW *et al.*, 1996). Em contrapartida, outro estudo não encontrou evidências de que o risco de ocorrência de FL/P ou FP seja influenciado por interações envolvendo os genes  $MSX1$  ou  $TGF\beta 3$  e a exposição materna ao tabagismo ou consumo de álcool, nos três primeiros meses de gravidez, embora tenha encontrado associação entre o risco de FP e variação no gene  $TGF\beta 3$ , simplesmente (MITCHELL *et al.*, 2001). Outras interações – por exemplo, GTS/fumo, EPX1/fumo, MTHRF/vitaminas – tem sido investigadas, sem terem ainda, no entanto, sido confirmadas (SHAW *et al.*, 1998; HARTSFIELD JR. *et al.*, 2001).

Acredita-se que a interação observada entre múltiplos genes com pequenos efeitos cria um desequilíbrio maior e mais significativo do que cada um desses fatores teria produzido individualmente. Assim sendo, a soma total de todas essas interações, genéticas e ambientais, é o que poderia levar aos fenótipos observados em crianças com malformações congênitas (FINNELL *et al.*, 2004).

### *Tabagismo*

O tabagismo materno é o fator de risco ambiental mais bem estudado. Sua associação positiva com a presença de fissuras labiopalatais nos filhos já foi reportada em vários estudos (KÄLLÉN, 1997; WYSZYNSKI, DUFFY & BEATY, 1997; CHUNG *et al.*, 2000; LITTLE *et al.*, 2004), embora alguns pesquisadores tenham observado apenas um risco moderado (LIEFF *et al.*, 1999). Há evidências de efeito dose-resposta (LITTLE *et al.*, 2004). Os resultados de um

estudo realizado a partir do registro de 3.891.494 nascidos vivos do registro de natalidade dos Estados Unidos indicaram que o tabagismo durante a gravidez resultou no aumento da chance de gerar um filho com fissura labiopalatal – para 1 a 10 cigarros/dia, foi encontrada OR 1.5 (IC: 1.3-1.8), de 11 a 20 cigarros/dia, OR 1.6 (IC: 1.2-2.0), e de 21 ou mais cigarros/dia, OR 1.8 (IC: 1.2-2.6) (CHUNG *et al.*, 2000). Essa tendência significativa na relação dose-resposta sugere fortemente a associação do tabagismo com a fissura labiopalatal. A meta-análise mais recente sobre os efeitos do tabagismo, compilando 24 estudos, indicou um aumento moderado do risco para fissuras labiopalatais, estimando um risco relativo de 1.3 (IC 95%: 1.3-1.4) para a FL/P e de 1.2 (IC 95%: 1.1-1.4) para a FP (LITTLE, CARDY & MUNGER, 2004). Há evidências também de que a exposição diária ao fumo passivo de cigarro está significativamente associada com as fissuras labiopalatais [OR 2.0 (95% IC: 1.5-2.9)] (WANG *et al.*, 2009).

Embora a magnitude dos riscos relativos descritos na literatura possa não ser considerada grande, a proporção de fissuras labiopalatais atribuíveis ao tabagismo materno é substancial, devido à quantidade de mulheres que fumam durante a gravidez (LITTLE *et al.*, 2004). Estima-se que, dadas as altas taxas de exposição ao tabagismo entre mulheres em idade reprodutiva, cerca de 11% a 12% de todas as fissuras labiopalatais poderiam ser evitadas com a interrupção do tabagismo (MITCHELL *et al.*, 2002).

Não se sabe exatamente como o tabagismo afeta o desenvolvimento fetal, mas conjectura-se a hipótese de que a hipóxia possa alterar o desenvolvimento facial (BENDER, 2002; JUGESSUR & MURRAY, 2005). Shi, Wehby e Murray (2008) especulam que alterações na habilidade genética materna e/ou fetal de fazer desintoxicação podem ter um papel importante na causa das fissuras labiopalatais.

### *Consumo de álcool*

Outro fator de risco em potencial é o consumo materno de álcool. O fato de que as estruturas craniofaciais derivam embriologicamente das células da crista neural sustenta a hipótese de que o álcool exerce um efeito teratogênico no desenvolvimento e migração dessas células (LEITE, PAUMGARTTEN & KOIFMAN, 2002).

Existem evidências de que mulheres que consomem álcool durante o início da gravidez tem maiores chances de gerar filhos com fissuras labiopalatais do que aquelas que não o fazem (ROMITTI *et al.*, 2007; BILLE *et al.*, 2007; GREWAL *et al.*, 2008). Um estudo caso-controle de

base hospitalar revelou que o consumo de álcool pela mãe durante o primeiro trimestre da gravidez aumentou a chance para a ocorrência de FL/P [OR 2.1 (IC: 1.3-3.4)] e FP [OR 2.9 (IC: 1.3-8.3)], além de ser observado um efeito dose-resposta (LEITE & KOIFMAN, 2009). O efeito dose-resposta, ou seja, o aumento da magnitude do risco diretamente relacionado ao aumento da exposição materna durante a gravidez, já foi relatado por outras pesquisas: para 1 a 3 doses/mês, OR 1.5 (IC: 0.9-2.4), para 4 a 10 doses/mês, OR 3.5 (IC: 0.3-15.4), e mais que 10 doses/mês, 4.0 (IC: 1.1-15.1) (MUNGER *et al.*, 1996); durante o primeiro trimestre de gravidez, para mais que 5 doses/evento, OR 2.2 (95% IC: 1.1-4.2) para FL/P e OR 2.6 (95% IC: 1.2-5.6) para FP, e para mais que 5 doses/evento repetidas por três dias ou mais, OR 3.2 (95% IC: 1.0-10.2) para FL/P e OR 3.0 (95% IC: 0.7-13.0) para FP (DEROO *et al.*, 2008). Contraditoriamente, existem estudos que revelam a ausência de associação positiva entre fissuras labiopalatais e consumo de álcool pela mãe (para FL/P, OR 1.0, 1.1, e 0.9 em mulheres que consumiram <1.0, 1.0-2.9 e  $\geq$ 3.0 doses/semana, respectivamente) (MEYER *et al.*, 2003), ou mesmo um efeito protetor do consumo de álcool [OR 0.4 (95% IC: 0.2-0.8) para FL/P, e OR 0.5 (95% IC: 0.2-1.2) para FP] (BEATY *et al.*, 2001).

Ainda em relação ao consumo de álcool, alguns pesquisadores salientam que o aumento do risco está relacionado, além da quantidade, ao tipo de bebida alcoólica consumida, e ainda, que o risco pode ser modificado pela suplementação com ácido fólico (ROMITTI *et al.*, 2007).

### *Medicamentos*

Os teratógenos que reconhecidamente causam malformações congênitas, entre elas as fissuras labiopalatais, são exposições raras e incluem, por exemplo, a fenitoína, o ácido valpróico e a talidomida (WYSZYNSKI & BEATY, 1996).

O efeito teratogênico de alguns medicamentos mais comumente utilizados vem sendo discutido. Um estudo caso-controle mostrou que a epilepsia materna estava associada com aumento do risco de ter filhos com FL/P [OR 2.4 (95% IC: 1.0-5.7)], embora o intervalo de confiança estivesse no limite de significância; porém, o fato de não ter sido esclarecida a proporção de mães com epilepsia que fizeram uso de drogas anticonvulsivantes durante a gravidez não permitiu concluir se o aumento do risco foi devido à doença em si, à exposição ao medicamento, ou a ambos os fatores (LOFFREDO *et al.*, 1994). Outro estudo caso-controle de base populacional evidenciou que a epilepsia materna estava associada com risco aumentado para



FL/P não-sindrômica [OR 3.8 (95% IC: 1.7-7.9)], mas não para FP [OR 1.8 (95% IC: 0.2-7.0)], bem como o uso de drogas anticonvulsivantes durante a gravidez foi associado com maior aumento do risco novamente apenas para FL/P [OR 7.8 (IC: 2.0-26.0)] (ABRISHAMCHIAN, KHOURY & CALLE, 1994).

O uso de benzodiazepínicos também já foi objeto de estudo de alguns autores. Uma meta-análise, que revisou a literatura desde 1966, na análise dos estudos de coorte, evidenciou que a exposição aos benzodiazepínicos não foi associada ao risco aumentado de fissuras labiopalatais [OR 1.2 (IC: 0.3-4.2)], enquanto que a análise de estudos caso-controlado mostrou uma associação moderada, mas significativa [OR 1.8 (IC: 1.1-2.8)] (DOLOVICH *et al.*, 1998).

Os estudos que objetivaram avaliar a teratogenicidade dos corticóides parecem ser inconsistentes, com evidências limitadas, mas os autores preferem recomendar cautela no uso desses medicamentos durante o começo da gravidez (RODRÍGUEZ-PINILLA & MARTÍNEZ-FRÍAS, 1998). Estudos caso-controlado relataram um aumento na chance da ocorrência de fissuras labiopalatais de aproximadamente quatro [OR 4.3 (95% IC: 1.1-17.2) para FL/P e OR 5.3 (95% IC: 1.1-26.5) para FP] (RODRÍGUEZ-PINILLA & MARTÍNEZ-FRÍAS, 1998) a seis vezes [OR 6.6 (IC: 1.4-29.8) para FL/P] (CARMICHAEL & SHAW, 1999). Uma pesquisa mais recente apontou um risco moderadamente aumentado para FL/P [OR 1.7 (95% IC: 1.1-2.6)] sob qualquer nível de exposição ao corticóide, durante o período de quatro semanas antes a doze semanas depois da concepção, mas não para FP [OR 0.5 (95% IC: 0.2-1.3)] (CARMICHAEL *et al.*, 2007).

### *Distúrbios endócrinos*

O diabetes materno é uma doença sistêmica que está associada com um risco aumentado para malformações congênitas, inclusive as fissuras labiopalatais (ABERG, WESTBOMB & KÄLLÉN, 2001). Mães diabéticas apresentam chance 1,3 vezes maior (95% IC: 1.0-1.8) para ter um filho com fissura labiopalatal do que as mães não diabéticas (SPILSON, KIM & CHUNG, 2001). O mecanismo exato pelo qual o diabetes materno pode resultar no nascimento de uma criança com fissura labiopalatal ainda é desconhecido, mas acredita-se que possa estar relacionado com as altas taxas de glicose no sangue nos estágios precoces da gravidez (SPILSON, KIM & CHUNG, 2001).

Considerando ainda distúrbios endócrinos, associação positiva entre obesidade materna no início da gravidez e aparecimento de fissuras labiopalatais nos filhos [OR 1.3 (95% IC: 1.1-1.5)] já foi demonstrada (CEDERGREN & KÄLLÉN, 2005), apesar de outros estudos não a terem comprovado (SHAW *et al.*, 2000; WALTKINS *et al.*, 2003). A explicação para essa associação não é conhecida, mas aventa-se a hipótese de alterações metabólicas, como hiperglicemia ou níveis elevados de insulina ou estrógeno (WALTKINS *et al.*, 2003), ou ainda a presença de diabetes não detectada, ou talvez nutrição inadequada, decorrente de dieta de baixa qualidade (WALTKINS *et al.*, 2003; CEDERGREN & KÄLLÉN, 2005). É importante ressaltar que, entre tantos possíveis fatores causais, o efeito da obesidade poderia não ser um fator direto, mas secundário a interagir com outros fatores (CEDERGREN & KÄLLÉN, 2005).

### *Hipertermia*

Estudos epidemiológicos em humanos tem considerado a hipertermia, ou doenças que causam febre, incluindo a gripe comum, como fator de risco para fissuras labiopalatais (ZHANG & CAI, 1993; BOTTO *et al.*, 2002), com relatos de aumento de aproximadamente duas vezes o risco para manifestar fissura labiopalatal, mesmo após o controle para co-variáveis (OR 2.3, 95% CI: 1.1-5.6) (WANG *et al.*, 2009).

### *Exposições ocupacionais e ambientais*

As exposições ocupacionais constituem outro tópico dos fatores de risco ambientais. Elas podem afetar tanto as células germinativas dos pais quanto as células somáticas do embrião após a concepção. Ambos os mecanismos podem induzir a morte celular ou disfunção, resultando em malformações (SHAW & GOLD, 1988).

A exposição a solventes em trabalhadores envolvidos em atividades hospitalares aumentou a chance para a ocorrência de fissuras labiopalatais em 7,9 vezes (90% IC: 1.8-44.9) (CORDIER *et al.*, 1992). A exposição especificamente ao éter glicol, composto utilizado como solvente em uma variedade de produtos cosméticos, domésticos e industriais, um mês antes e durante o primeiro trimestre da gravidez, também esteve associada à ocorrência de fissuras labiopalatais [OR 2.0 (95% IC: 1.2-3.3)] (CORDIER *et al.*, 1997). Mais recentemente, um estudo de coorte, realizado de 2002 a 2005 em regiões da França, corroborou as evidências de que a exposição significativa a solventes, comum em ocupações como laboratoristas, esteticistas,

cabeleireiros ou faxineiros, quando ocorre durante a gestação, está associada a um aumento no risco para malformações nos filhos, especialmente fissuras labiopalatais [OR 12.9 (IC: 2.6-64.7) ajustada para consumo de álcool e tabagismo] (GARLANTÉZEC *et al.*, 2009).

A literatura descreve ainda associação positiva entre fissuras labiopalatais e exposições ocupacionais entre trabalhadoras da indústria do couro e calçados, relatando chance de 3,9 vezes [OR 3.9 (99% IC: 1.5-9.8)] (BIANCHI *et al.*, 1997) a 6,2 vezes maior [OR 6.2 (95% IC: 1.5-25.7)] (GARCÍA & FLETCHER, 1998). A indústria do couro expõe os trabalhadores a altas concentrações de solventes, cuja ação possivelmente está relacionada a distúrbios nos mecanismos de divisão celular (LEITE, PAUMGARTEN & KOIFMAN, 2002).

A análise dos resultados de estudo que investigou o papel das exposições maternas no trabalho durante a gravidez na ocorrência de fissuras labiopalatais sugere associação positiva com as seguintes exposições: aldeídos alifáticos [OR 2.1, (95% IC: 0.8-5.9)] e éter glicol [OR 1.7 (95% IC: 0.9-3.3)] para FL/P e componentes do chumbo [OR 4.0 (95% IC: 1.3-12.2)], biocidas [OR 2.5 (95% IC: 1.0-6.0)], drogas antineoplásicas [OR 5.0 (95% IC: 0.8-34.0)], tricloroetileno [OR 6.7 (95% IC: 0.9-49.7)] e ácidos alifáticos [OR 6.0 (95% IC: 1.5-22.8)] para FP (LORENTE *et al.*, 2000).

As exposições a agentes ambientais tóxicos também parecem estar associadas com a ocorrência de malformações. Foi encontrada associação entre a aplicação profissional de pesticidas na jardinagem doméstica e FL/P associada com outras anomalias [OR 3.8 (95% IC: 1.5-9.7)] (SHAW *et al.*, 1999).

### *Idade dos pais*

Os resultados das pesquisas que relacionam a idade dos pais à prevalência de fissuras labiopalatais são inconsistentes. Alguns estudos encontraram associação com a idade materna precoce (DEROO, GAUDINO & EDMONDS, 2003; REEFHUIS & HONEIN, 2004; CHEN *et al.*, 2007; LI *et al.*, 2008; DAI *et al.*, 2009) e com a idade materna avançada (RAJAB & THOMAS, 2001; VALLINO-NAPOLI, RILEY & HALLIDAY, 2004; CHEN, HWANG & GUO, 2009; DAI *et al.*, 2009). Outros estudos, porém, não confirmaram essa associação (BLANCO-DAVILA, 2003; FORRESTER & MERZ, 2004; HASHMI *et al.*, 2005; JAMILIAN, NAYERI & BABAYAN, 2007; WANG *et al.*, 2009).

Os mecanismos pelos quais a gravidez na adolescência pode contribuir para o risco aumentado de tipos específicos de anomalias congênitas não são claros. Deve haver razões biológicas que expliquem por que as mães com idade precoce apresentam maior risco para defeitos congênitos, mas fatores relacionados ao estilo de vida parece ser a explicação mais plausível (REEFHUIS & HONEIN, 2004). Dieta inadequada, uso de drogas ilícitas, consumo de álcool e tabagismo, exposições mais comuns em gravidez de adolescentes do que de mulheres adultas são relatados como fatores suspeitos de desempenhar um papel na etiologia das fissuras labiopalatais (CHEN *et al.*, 2007).

Para as mulheres em idade avançada, alguns questionamentos podem surgir. Acumulariam as células germinativas alterações com o passar dos anos como resultado de exposições a fatores ambientais? A placenta de mulheres mais velhas seria uma barreira menos resistente a agentes teratogênicos? Seria um útero mais envelhecido menos seletivo aos embriões malformados? Pode a malformação ser atribuída a alterações cromossômicas ainda não identificadas? (HAY & BARBANO, 1972). Ainda, não podem ser descartadas possíveis influências de exposições ambientais, medicamentosas e doenças crônicas, associadas ao avanço da idade materna (SHAW *et al.*, 2000; CEDERGREN & KÄLLÉN, 2005).

O desenvolvimento embrionário humano é determinado tanto pela genética do embrião quanto pelo ambiente intra-uterino, sofrendo esse último influência dos atributos genéticos e fatores comportamentais da mãe. Shi, Wehby e Murray (2008) especularam que as classes de genes susceptíveis podem se manifestar através de múltiplos cenários biológicos: por meio de genes do feto que aumentam a susceptibilidade à malformação, genes da mãe que causam um ambiente menos favorável para o desenvolvimento fetal, a interação entre exposições ambientais e a genética da mãe ou do feto, a interação entre os fatores genéticos da mãe e do feto, ou através de uma combinação dos vários cenários.

Além da idade materna, a idade paterna tem surgido como um importante fator de risco para malformações congênitas (SAVITZ, SCHWINGL & KEELS, 1991; RITTLER, LÓPEZ-CAMELO & CASTILLA, 2004; BILLE *et al.*, 2005; HARVILLE *et al.*, 2007; POLLETA *et al.*, 2007). Esses efeitos estão provavelmente relacionados ao maior número de divisões celulares das células germinativas quando comparadas à ovulogênese. A duração da espermatogênese é de 72 a 74 dias nos humanos e envolve diferenciação de células germinativas através de estágios de meiose e mitose, alguns dos quais podem ser vulneráveis a danos citotóxicos ou a alterações na

sequência de DNA. A exposição cumulativa a fatores ambientais potencialmente prejudiciais entre homens mais velhos é maior do que em homens mais jovens. Essas exposições cumulativas podem aumentar a taxa de novas mutações cromossômicas dominantes originadas de mecanismos genotóxicos, sujeitando os filhos desses homens a um maior risco. Por outro lado, pais mais jovens podem ser mais propensos a hábitos nutricionais pouco saudáveis e a fazer uso de algumas substâncias como álcool ou drogas. Tais fatores comportamentais podem interagir com fatores genéticos e submeter os filhos de pais jovens a maior risco de malformações (MATERNA-KIRYLUK *et al.*, 2009).

Com o avanço nas descobertas genéticas e do papel dos fatores ambientais na etiologia das fissuras labiopalatais, parece que os pesquisadores estão finalmente começando a desvelar as causas dessas malformações, e novas possibilidades de aprimoramento do seu diagnóstico e tratamento poderão estar brevemente disponíveis aos pacientes e suas famílias (JUGESSUR & MURRAY, 2005).

## **2.2 Revisão sistemática de literatura**

Medicina Baseada em Evidência pode ser definida como o uso consciencioso, explícito e judicioso das melhores evidências na tomada de decisões relativas à prática com pacientes individuais, unindo evidências produzidas em pesquisa com experiência clínica. Não exclui, portanto, a experiência e o conhecimento clínico individual, no entanto, preconiza que eles devem estar associados às melhores evidências científicas disponíveis a partir de pesquisa sistemática (SACKETT *et al.*, 1996).

A revisão sistemática é um tipo de investigação científica que tem por objetivo reunir, avaliar criticamente e conduzir uma síntese dos resultados de múltiplos estudos primários (COOK, MULROW & HAYNES, 1997).

Para isso, a revisão sistemática utiliza uma metodologia reprodutível, portanto, científica, envolvendo um trabalho intelectual desde a formulação da pergunta e desenvolvimento da estratégia da pesquisa até a comparação dos trabalhos e interpretação dos dados, critérios esses que limitam os vieses de identificação e seleção dos estudos, bem como proporcionam conclusões confiáveis (COOK, SACKET & SPITZER, 1995).

As revisões sistemáticas são geradas para responder, em profundidade, a questões epidemiológicas específicas, pontuais, e não estão voltadas para explicações panorâmicas dos temas envolvidos (COOK, MULROW & HAYNES, 1997).

De forma diferente, a revisão da literatura narrativa ou tradicional apresenta uma temática mais aberta; dificilmente parte de uma questão específica bem definida, não exigindo um protocolo rígido para sua confecção; a busca das fontes não é pré-determinada e específica, sendo freqüentemente menos abrangente. A seleção dos artigos é arbitrária, provendo o autor de informações sujeitas a viés de seleção, com grande interferência da percepção subjetiva dos autores (CORDEIRO *et al.* 2007). Tornam-se, então, mais apropriadas para descrever a história ou o desenvolvimento de um problema e de seu manejo (COOK, MULROW & HAYNES, 1997).

Quando os resultados dos estudos primários são sumarizados, mas não são estatisticamente combinados, a revisão pode ser chamada de revisão sistemática qualitativa. Quando os resultados da revisão são homogêneos e passíveis de serem combinados estatisticamente, a revisão sistemática quantitativa ou meta-análise pode ser usada para analisar e sumarizar quantitativamente os achados dos estudos incluídos (COOK, MULROW & HAYNES, 1997).

A meta-análise é um método estatístico utilizado com o propósito de combinar, quando possível, os achados dos vários estudos, em medidas únicas. Tais medidas são denominadas, de modo genérico, de medidas-sumário, sendo, em essência, médias dos resultados obtidos em cada estudo, ponderadas pela precisão desses estudos (COUTINHO, 2005).

O primeiro pesquisador a usar técnicas formais para combinar dados de diferentes estudos foi Karl Pearson, a quem o governo britânico pediu que revisasse a evidência dos efeitos de uma vacina contra febre tifóide, e que teve seu estudo publicado no *British Medical Journal* em 1904 (PEARSON, 1904). Em 1955, o *Journal of American Medical Association* publicou a primeira revisão sistemática sobre a eficácia do placebo (CORDEIRO *et al.*, 2007). Em 1976, Gene Glass empregou o termo meta-análise, em artigo publicado na revista *Educational Research* (GLASS, 1976). Após isso, vários outros pesquisadores da área médica começaram a desenvolver meta-análises. De relevante importância foi a contribuição de Peter Elwood, Archie Cochrane e colaboradores, que, após realizarem ensaio clínico controlado randomizado para avaliar se o ácido acetilsalicílico reduzia a recorrência de infarto e considerarem suas conclusões insustentáveis, conduziram algo como uma forma primitiva de meta-análise de todas as

evidências disponíveis até aquela época, e a apresentaram em vários congressos no início dos anos 80. Richard Peto, médico e estatístico, expôs, de forma mais elaborada, a revisão dos seis mesmos estudos no primeiro encontro da *Society for Clinical Trials*, na Filadélfia, e chamou atenção para a força dessa evidência em editorial anônimo na revista *The Lancet*, em 1980 (ELWOOD, 2004). Esses avanços na pesquisa clínica levaram a publicação de artigos, volumes especiais de revistas e livros direcionados a pesquisadores e clínicos (O'ROURKE, 2006).

Na década de 90, foi fundado na Inglaterra, o *Cochrane Collaboration*, centro ligado ao movimento da prática baseada em evidências, que reúne as revisões sistemáticas de ensaios clínicos, sendo constantemente atualizado. Esse centro possui uma rede de instituições parceiras em várias partes do mundo e, juntamente com outros centros, fornece as principais orientações para a realização de uma revisão sistemática envolvendo ensaios clínicos.

As revisões sistemáticas surgiram, inicialmente, para serem aplicadas a ensaios clínicos controlados randomizados. Contudo, em muitas situações em epidemiologia, estudos clínicos controlados randomizados não são viáveis e somente dados de estudos observacionais estão disponíveis. As limitações de ordem ética e financeira restringem a pesquisa epidemiológica, na maioria das vezes, aos estudos não-experimentais, ou observacionais, especialmente quando o objetivo é a avaliação de hipóteses sobre a etiologia dos problemas de saúde. Não é ético o pesquisador alocar pessoas para exposições potencialmente causadoras de doenças. No entanto, as pessoas frequentemente se expõem, intencionalmente ou por falta de opção, a diferentes fatores associados à ocorrência de doenças. Ao epidemiologista cabe, então, a opção de observar os padrões de adoecimento entre os grupos de indivíduos expostos e não-expostos a um suposto fator de risco, gerando, assim, evidências que sustentem ou não a hipótese de associação causal. Idealmente, busca-se gerar, a partir de estudos não-experimentais, evidências de qualidade tão altas quanto aquelas obtidas caso um estudo experimental bem desenhado fosse realizado. Entre os desenhos de estudos não-experimentais em epidemiologia, quando o objetivo é a investigação etiológica, estão o estudo de coorte e o estudo caso-controle, e ainda os estudos seccionais, também chamados de estudo de prevalência (COSTA E NADANOVSKY, 2005).

O número de meta-análises que avaliam estudos observacionais em saúde aumentou substancialmente durante as últimas quatro décadas (STROUP *et al.*, 2000).

A meta-análise de estudos observacionais apresenta desafios peculiares por causa dos vieses inerentes a estes tipos de estudos e pelas diferenças nos desenhos de estudos. Pelo fato de

ser feita sempre depois que os dados já foram coletados, ela é suscetível aos vieses da pesquisa retrospectiva (COUTINHO, 2005). As críticas estão basicamente focalizadas em aspectos metodológicos inerentes ao desenho dos estudos (SHAPIRO, 1994).

Idealmente, as pesquisas deveriam ser reportadas de forma clara a permitir que os leitores possam seguir o que foi planejado, realizado, encontrado e a quais conclusões chegaram. A credibilidade da pesquisa depende de uma avaliação crítica do desenho do estudo, sua condução e análise (STROUP *et al.*, 2000).

Alguns protocolos para auxiliar na avaliação crítica de artigos de revisão tem sido desenvolvidos (OXMAN, COOK & GUYATT, 1994; MOHER, SCHULZ & ALTMAN, 2001). Especificamente para estudos observacionais, as metodologias MOOSE - *Meta-analyses of observational studies in epidemiology* (STROUP *et al.*, 2000) e STROBE - *The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (VON ELM *et al.*, 2007) são as mais utilizadas.

O STROBE foi desenvolvido por uma equipe de metodologistas, pesquisadores e editores de periódicos e é um guia de itens que deve ser seguido por artigos que apresentam os três principais tipos de desenho de estudo da epidemiologia analítica observacional: coorte, caso-controle e seccional (VON ELM *et al.*, 2007).

As revisões sistemáticas são de grande valor tanto para os profissionais da academia quanto do serviço, pois a utilização de métodos sistemáticos de exploração, avaliação e síntese permitem um real avanço no conhecimento científico (MULROW, 1987).

### **2.3 Revisões sistemáticas e meta-análises que avaliaram os fatores etiológicos das fissuras labiopalatais**

A possível associação entre diversos fatores etiológicos para a ocorrência de fissuras de lábio e palato tem sido objeto de revisões sistemáticas. Dentre estes fatores, destacam-se aspectos genéticos e interações, hábitos maternos, o uso de medicamentos e vitaminas durante a gestação, distúrbios endócrinos, exposições ambientais e características demográficas maternas.

Mitchell (1997) realizou uma revisão sistemática da literatura com a intenção de avaliar a associação entre a FL/P e uma possível variação genética no locus do fator de crescimento



transformante alfa ( $TGF\alpha$ ). Apesar da associação encontrada [(OR 1.4 (95% IC: 1.1-1.8)], pela heterogeneidade dos estudos e potenciais vieses dos artigos selecionados, o autor considerou inconclusivas as evidências de associação das mutações no gene  $TGF\alpha$  com a FL/P.

Verkleij-Hagoort e colaboradores (2007) investigaram a relação da FL/P com a hiper-homocisteinemia materna e o polimorfismo da enzima 5,10-metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR), que é uma importante enzima catalisadora da conversão da forma predominante de folato circulante no organismo. Demonstrou-se com a revisão e meta-análise que não houve associação significativa destas alterações com o risco para as fissuras labiopalatais [OR 2.3 (95% IC: 0.4-11.9) para a hiper-homocisteinemia e OR 1.2 (95% IC: 0.9-1.5) para o polimorfismo da enzima nas mães e OR 1.0 (95% IC: 0.9-1.2) nas crianças].

Zeiger, Beaty e Liang (2005) utilizaram uma abordagem sobre a interação entre fatores genéticos e ambientais ao realizarem uma meta-análise para avaliar a associação entre o tabagismo materno, o genótipo do  $TGF\alpha$  no sítio Taq1 e o risco de fissuras labiopalatais não síndrômicas. Entre as mães não-fumantes não houve evidência de qualquer aumento do risco para FP se a criança era portadora do alelo  $TGF\alpha$  Taq1 C2. Para as mães fumantes, contudo, houve um risco geral aumentado para a FP se a criança portava o alelo C2 [OR 1.2 (95% IC: 1.2-3.1)]. O genótipo do  $TGF\alpha$  não aumentou o risco para a FL/P, independente da presença ou não do hábito. Por outro lado, a análise mostrou um efeito significativo do tabagismo para a FL/P [OR 1.6 (95% IC: 1.3-2.0)] e para a FP [OR 1.4 (95% IC: 1.1-1.9)], independente da interação.

A associação entre o tabagismo materno e o risco de ocorrência de fissuras labiopalatais não síndrômicas foi avaliada por Wyszynski, Duffy e Beaty, que realizaram uma revisão sistemática da literatura com meta-análise, publicada em 1997, envolvendo estudos do tipo coorte e caso-controle do período compreendido entre 1966 a 1996. A análise sugeriu uma pequena, mas estatisticamente significante associação do fator etiológico com a FL/P [OR 1.3 (95% IC: 1.2-1.4)] e com a FP [OR 1.3 (95% IC: 1.1-1.6)].

Little, Cardy e Munger (2004) também examinaram a associação entre o tabagismo materno e a ocorrência de fissuras labiopalatais não síndrômicas. Associações estatisticamente significantes foram encontradas tanto para FP [RR 1.3 (95% IC: 1.3-1.4)] quanto para FL/P [RR 1.2 (95% IC: 1.1-1.4)], de forma similar, com um efeito dose-resposta para FL/P. Segundo os autores, a evidência de uma associação entre o tabaco e as fissuras labiopalatais é forte o suficiente para justificar seu emprego nas políticas públicas antitabagismo.

Dolovich e colaboradores (1998) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise envolvendo estudos de coorte e caso-controle para determinar se a exposição aos benzodiazepínicos durante o primeiro trimestre da gravidez aumentaria o risco de malformações ou fissura labiopalatal. Os dados agrupados dos estudos tipo coorte não mostraram associação entre benzodiazepínicos e risco de malformações ou fissuras labiopalatais. No entanto, com base nos dados dos estudos caso-controle, foi evidenciado um significativo aumento no risco para as fissuras labiopalatais, mesmo assim os benzodiazepínicos não se mostraram como um teratogêno importante. Segundo os autores, são necessários mais estudos caso-controle avaliando essa interação, porque os estudos disponíveis não eram homogêneos.

Park-Wyllie e colaboradores (2000) investigaram a segurança da terapia materna com corticosteróides em relação às malformações congênitas do feto, especialmente as fissuras labiopalatais, por meio de um estudo de coorte e uma meta-análise envolvendo seis estudos tipo coorte e quatro tipo caso-controle selecionados metodologicamente de 455 referências encontradas na literatura. No estudo prospectivo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos expostos e os não expostos ao corticosteróide. A meta-análise dos estudos epidemiológicos evidenciou, contudo, um aumento de aproximadamente 3 vezes no risco para a ocorrência de fissuras labiopalatais [OR 3.4 (95% IC: 2.0-5.7)].

Matalon e colaboradores (2002) analisaram a relação entre o uso de antiepilépticos durante a gestação e o risco de malformações congênitas, avaliando o efeito teratogênico da carbamazepina. Foi encontrado que a exposição à carbamazepina aumentou a taxa de anomalias congênitas, incluindo as fissuras labiopalatais [ $p < 0.05$ , OR 2.5 (95% IC: 1.7-3.7)]. A combinação do medicamento com outras drogas antiepilépticas foi mais teratogênica do que a terapia somente com carbamazepina [ $p < 0.01$ , OR 2.2 (95% IC: 1.4-3.4)], sendo que o maior risco foi encontrado para a associação da carbamazepina com ácido valpróico e fenobarbital [ $p < 0.05$ , OR 6.7 (95% IC: 1.5-33.3)]. Crianças nascidas de mães epiléticas não tratadas não aparentaram ter uma taxa aumentada de defeitos congênitos [ $p = 0.057$ , OR 2.9 (95% IC: 1.0-8.3)].

Os efeitos uso tópico dermatológico dos corticosteróides pelas gestantes também foram revistos por Chi e colaboradores (2009), que concluíram que os dados eram limitados, conflitantes e inconclusivos, não sendo encontrada uma associação com malformações congênitas.

Goh e colaboradores (2006) avaliaram o efeito protetor da suplementação vitamínica com

ácido fólico em relação às malformações congênitas por meio de meta-análise e concluíram que o consumo materno pré-natal de multivitamínicos contendo ácido fólico estava associado com a diminuição do risco para diversas anomalias congênitas, incluindo FL/P e FP isolada. Para a FP os estudos caso-controle os estudos mostraram OR de 0.8 (95% IC: 0.6-0.9), e os estudos de coorte e randomizados controlados OR de 0.4 (95% IC: 0.1-2.8); para a FL/P os valores da OR foram respectivamente 0.6 (95% IC: 0.5-0.7) e 0.6 (95% IC: 0.3-1.2).

Outra revisão sistemática testando a hipótese que a prevalência das fissuras de lábio e palato não sindrômicas seria diferente entre as mães que realizavam suplementação com ácido fólico e aquelas que não o faziam foi conduzida por Badovinac e colaboradores (2007). Cinco estudos prospectivos e doze caso-controle foram selecionados para análise e os resultados confirmaram o efeito protetor da suplementação com ácido fólico. Para os estudos prospectivos, o risco relativo foi de 0.5 (95% IC: 0.3-1.0) para a FL/P, 1.2 (95% IC: 0.4-3.3) para a FP e 0.6 (95% IC: 0.3-1.0) para todas as fissuras. Para os estudos caso-controle, os valores encontrados foram 0.8 (95% IC: 0.7-0.9), 0.8 (95% IC: 0.7-0.9) e 0.8 (95% IC: 0.7-0.9), respectivamente. Entretanto, segundo os autores, as conclusões devem ser interpretadas com cautela devido aos potenciais vieses e fatores de confusão não controlados nos estudos.

O uso de suplementos vitamínicos foi inversamente associado com a FL/P [OR 0.8 (95% IC: 0.7-0.9)] e, em menor grau, com a FP [OR 0.9 (95% IC: 0.8-1.0)], em estudo conduzido por Johnson e Little (2008). Os autores também concluíram que as evidências sobre a associação da suplementação com ácido fólico e sobre sua aferição genética e bioquímica são insuficientes, além de terem identificado uma heterogeneidade substancial entre os estudos, sugerindo, assim, que não há evidência suficiente que sustente uma associação entre a suplementação com ácido fólico e fissuras labiopalatais. Além disso, o efeito protetor demonstrado pelo uso de multivitamínicos no início da gestação pode estar confundido com outros atributos do estilo de vida das mães que os utilizam.

Stothard e colaboradores (2009) avaliaram a relação entre o sobrepeso e a obesidade materna e o risco de anomalias congênitas, incluindo FL, FLP e FP. Os resultados da revisão e meta-análise mostraram uma significativa maior chance das mães obesas terem filhos com FP [OR 1.2 (95% IC: 1.0-1.5)] ou com FLP [OR 1.2 (95% IC: 1.0-1.4)], mas não de FL isolada [OR 1.3 (95% IC: 1.0-1.7)]. FL, FLP e FP não ocorreram com maior frequência em mães com sobrepeso, apesar da *odds ratio* ter ficado perto do nível de significância para a FL [OR 1.3 (IC:

1.0-1.7).

O risco de fissuras labiopalatais associado à exposição a pesticidas foi examinado por Romitti e colaboradores (2007), em estudos publicados de 1966 a 2005, tendo sido 19 incluídos na análise final. Os resultados encontrados sugeriram que a exposição da mãe a pesticidas está associada a um risco aumentado [OR 1.4 (IC: 1.0-1.8)], mas os autores ressaltam a necessidade de avaliar em estudos futuros as múltiplas formas de exposição dos pais, especialmente quanto ao fumo, avaliação de fenótipos etiologicamente homogêneos e da suscetibilidade genética individual para que essa relação possa ser melhor interpretada, considerando a interação entre os fatores genéticos e ambientais.

Hwang e Jaakkola (2003) realizaram uma revisão sistemática da literatura com meta-análise com o objetivo de identificar e sintetizar as evidências epidemiológicas dos efeitos da exposição pré-natal aos subprodutos da cloração da água na incidência de malformações congênitas. Os resultados para as fissuras de lábio e palato foram heterogêneos e inconclusivos.

Nieuwenhuijsen e colaboradores (2009) igualmente avaliaram o possível papel teratogênico da desinfecção da água para consumo com produtos a base de cloro. Os 14 estudos encontrados pelos critérios de busca foram incluídos para análise, sem avaliação de qualidade e, apesar de alguns trabalhos individuais sugerirem tal associação, a meta-análise demonstrou pouca evidência da associação entre anomalias congênitas, incluindo as fissuras labiopalatais, e o tratamento da água com produtos a base de cloro [OR 1.0 (IC: 0.9-1.1) para as fissuras labiopalatais e OR 1.0 (IC: 0.9-1.2) para a FP somente].

Vieira e Orioli (2002) abordaram a associação entre a ordem de nascimento e a ocorrência de fissuras labiopalatais não sindrômicas. Foram selecionados oito estudos para meta-análise e concluiu-se que a ocorrência da FL/P e FP estava correlacionada com a progressão na ordem de nascimento [OR 3.1 (IC: 2.6-3.8) para a FL/P e OR 3.3 (IC: 2.4-4.7) para a FP, a partir do quarto nascimento]. Os autores destacaram, porém, a importância de considerar o tamanho da amostra e fatores como renda, raça, idade dos pais e suplementação vitamínica em estudos futuros para que se possa determinar com maior confiabilidade tal associação. Hipoteticamente, mães mais velhas estariam expostas por um período mais longo a infecções ou teratógenos ambientais. Outro confundidor importante da idade materna, e, portanto da ordem de nascimento, é a idade paterna, já que se sabe que algumas desordens genéticas correlacionadas a novas mutações estão associadas com o aumento da idade paterna, como acondroplasia, síndrome de Apert e

neurofibromatose, e é possível que haja um efeito similar para a fissura labiopalatal. Dessa maneira, a associação encontrada poderia estar relacionada com o avanço da idade dos pais.

A única revisão sistemática abordando a idade dos pais como fator de risco para as fissuras de lábio e palato foi publicada também no ano de 2002 por Vieira, Orioli e Murray, que testaram a hipótese que a idade materna avançada estaria associada a um risco aumentado para a ocorrência de FL/P e FP. Quatro estudos foram selecionados e analisados através de meta-análise, não sendo encontrada associação da idade materna com o risco para a ocorrência dessa malformação [OR 1.15 (IC: 0.69-1.91) para a FL/P e OR 0.69 (IC: 0.25-1.88) para a FP para o grupo de mães com 40 ou mais anos de idade].

## **3 OBJETIVOS E PERGUNTAS DA REVISÃO SISTEMÁTICA**

### **3.1 Objetivo geral**

Realizar uma revisão sistemática sobre a relação entre idade dos pais e a ocorrência de fissura labiopalatal.

### **3.2 Objetivos específicos**

- Avaliar a relação entre a idade materna e a ocorrência de fissura labiopalatal nos filhos;
- Avaliar a relação entre a idade paterna e a ocorrência de fissura labiopalatal nos filhos.

### **3.3 Perguntas**

- A idade precoce da mãe tem relação positiva com a maior ocorrência de fissuras labiopalatais nos filhos?;
- A idade avançada da mãe tem relação positiva com a maior ocorrência de fissuras labiopalatais nos filhos?;
- A idade precoce do pai tem relação positiva com a maior ocorrência de fissuras labiopalatais nos filhos?;
- A idade avançada do pai tem relação positiva com a maior ocorrência de fissuras de labiopalatais nos filhos?

## **4 METODOLOGIA**

A metodologia aplicada nesta revisão envolveu estratégia de busca na literatura, critérios de inclusão e exclusão dos estudos, seleção dos artigos, extração de dados, avaliação da qualidade e meta-análise.

### **4.1 Estratégia de busca**

A estratégia de busca envolveu a busca nas bases de dados eletrônicos, complementados pela verificação das referências dos artigos selecionados. A busca foi realizada nas bases eletrônicas PUBMED, EMBASE, LILACS, Scielo, SCOPUS e biblioteca Cochrane, com o emprego da combinação dos descritores “risk factor”, “risk factors”, “maternal age”, “paternal age”, “parental age”, “oral cleft”, “cleft lip” e “cleft palate”.

### **4.2 Critérios de inclusão**

Foram selecionados estudos de coorte, caso-controle e seccionais envolvendo seres humanos, publicados em língua inglesa. Foram incluídos estudos envolvendo fissuras de lábio com ou sem fissura de palato e fissura de palato, associadas ou não a síndromes craniofaciais, mas com apresentação dos dados de forma separada para os casos isolados.

### **4.3 Critérios de exclusão**

Foram excluídos do estudo cartas editoriais, revisões narrativas e sistemáticas e estudos descritivos como relatos de caso e séries de casos. Foram excluídos ainda estudos que não envolvessem as perguntas específicas pré-estabelecidas e estudos duplicados.

#### **4.4 Seleção dos artigos**

Os artigos foram inicialmente selecionados por dois revisores pelo título e resumo. As discordâncias foram resolvidas por consenso após discussão com um terceiro revisor. Depois, os textos foram lidos na íntegra e selecionados com base nos critérios de inclusão e exclusão.

#### **4.5 Extração de dados**

A extração de dados dos artigos foi feita por dois revisores de maneira independente e as discordâncias resolvidas por consenso com um terceiro revisor. Foi empregado um formulário padronizado para extração de dados, incluindo: autor e ano de publicação do estudo, desenho do estudo, período do estudo, tipo de fissura, associação ou não com síndromes, categorias da idade dos pais e tamanho da amostra e os critérios para avaliação de qualidade. Também foram coletados os valores e intervalos de confiança das OR.

#### **4.6 Avaliação de qualidade**

A avaliação da qualidade dos estudos selecionados foi realizada conforme a metodologia STROBE – *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (VON ELM *et al.*, 2007). STROBE é um instrumento composto por 22 itens, considerados essenciais para uma adequada avaliação de estudos observacionais (coorte, caso-controle e seccionais). Nessa pesquisa foram enfatizadas apenas as questões concernentes à metodologia e aos resultados por entender-se que são esses os itens mais adequados para uma avaliação da qualidade dos artigos objetivando uma revisão sistemática.

##### **4.6.1 Avaliação do título e resumo**

Apresenta o delineamento do estudo com um termo comumente usado no título ou no resumo? (sim / não)



#### 4.6.2 Avaliação da introdução

##### *Embasamento/lógica*

Explica o embasamento científico e a lógica para a investigação reportada? (sim / não)

##### *Objetivos*

Define objetivos específicos, incluindo hipóteses pré-definidas? (sim / não)

#### 4.6.3 Avaliação do método

##### *Desenho do estudo*

Apresenta os elementos chave do desenho do estudo no início do artigo? (sim / não)

##### *Local do estudo*

Descreve o ambiente, o lugar e os períodos do estudo (incluindo as fases de recrutamento, exposição, seguimento e coleta dos dados)? (sim / não)

##### *Participantes*

Coorte: O critério de elegibilidade está descrito? (sim / não)

Descreve a fonte e o método de seleção dos participantes? (sim / não)

Descreve os métodos de seguimento? (sim / não)

Caso-controle: O critério de elegibilidade está descrito? (sim / não)

Cita a população fonte e o método de seleção dos grupos? (sim / não)

Descreve os critérios de alocação de casos e controles? (sim / não)

Seccional: O critério de elegibilidade está descrito? (sim / não)

Descreve a fonte e o método de seleção dos participantes? (sim / não)

##### *Variáveis*

Define claramente todos os desfechos, exposições, preditores, potenciais fatores de confusão e modificadores de efeito? (sim / não, para cada item)

*Fonte de dados/medidas*

Para cada variável de interesse, define as fontes de dados e os métodos de avaliação?  
(sim / não)

*Vieses*

Descreve estratégias para identificar potenciais fontes de vieses? (sim / não)

*Tamanho da amostra do estudo*

Explica como se chegou ao tamanho da amostra do estudo? (sim / não)

*Variáveis quantitativas*

Explica como as variáveis quantitativas foram manejadas na análise? Se aplicável, descreve quais categorias foram escolhidas e por quê? (sim / não)

*Métodos estatísticos*

Descreve todos os métodos estatísticos? (sim / não)

Descreve os métodos estatísticos utilizados para controlar as variáveis de confusão?  
(sim / não)

Descreve os métodos utilizados para avaliar subgrupos e interações? (sim / não)

Explica como dados faltosos foram avaliados? (sim / não)

Explica como a perda de seguimento foi avaliada? (coorte) (sim / não)

Foi avaliado o pareamento de casos e controles? (caso-controle) (sim / não)

Se aplicável, descreve métodos analíticos considerando a estratégia de amostragem?  
(sim / não)

Descreve alguma análise de sensibilidade? (sim / não)

**4.6.4 Avaliação dos resultados***Participantes*

Reporta o número de indivíduos em cada estágio do estudo? (sim / não)

Explica as razões para a não-participação em cada estágio? (sim / não)

Apresenta um fluxograma? (sim / não)

*Dados descritivos*

Apresenta as características (demográficas, clínicas e sociais) dos sujeitos e informa sobre potenciais fatores de confusão? (sim / não)

Informa o número de participantes com dados faltosos para cada variável de interesse? (sim / não)

*Dados do desfecho*

Coorte: Reporta números de desfechos ou medidas sumárias ao longo do tempo? (sim / não)

Caso-controle: Reporta os números em cada categoria de exposição ou medidas sumárias de exposição? (sim / não)

Seccional: Reporta números de desfechos ou medidas sumárias? (sim / não)

*Principais resultados*

Apresenta as estimativas não ajustadas e as estimativas ajustadas para os fatores de confusão e informa sua precisão? (sim / não)

Deixa claro para quais variáveis o resultado foi ajustado e por que elas foram incluídas? (sim / não)

Se relevante, considera a transformação de estimativas de risco relativo em risco absoluto para um período de tempo significativo? (sim / não)

Qual a medida de associação utilizada? (OR / RR / RP/  $\chi^2$ )

Utiliza medidas do tipo diferença (comparação de médias)? (sim / não)

*Outras análises*

Apresenta relato de outras análises, como de subgrupos e interações e análise de sensibilidade? (sim / não)

#### **4.6.5 Avaliação da discussão**

##### *Resultados chave*

Sumariza os resultados chaves em relação aos objetivos do estudo? (sim / não)

##### *Limitações*

Discute as limitações do estudo, levando em consideração fontes potenciais de vieses ou imprecisão e a direção e magnitude de algum potencial viés? (sim / não)

##### *Interpretação*

Fornece uma interpretação geral dos resultados, considerando objetivos, limitações, multiplicidade de análises, resultados de estudos similares, e outras evidências relevantes? (sim / não)

##### *Generalização*

Discute a validade externa dos resultados do estudo? (sim / não)

#### **4.6.6 Outras informações**

##### *Financiamento*

Fornece a fonte de financiamento e o papel dos financiadores no estudo (conflito de interesses)? (sim / não)

#### **4.7 Análise estatística**

##### *Meta-análise*

A meta-análise foi realizada a partir das medidas de associação do tipo Odds Ratio e Risco Relativo, e dos intervalos de confiança com precisão de 95%. O método randômico para a obtenção das medidas-sumário foi empregado, pois os estudos incluídos eram observacionais. Com este método, considera-se que a variabilidade das medidas de associação e dos intervalos de confiança decorre da variabilidade amostral e outras possíveis características dos estudos.

A homogeneidade entre os estudos foi testada através do teste Cochran's Q. Todas as análises foram conduzidas com o uso do software estatístico STATA, versão 10.0 (Stata Corp, TX, USA). O nível de significância estabelecido para todas as análises foi de 5% ( $P \leq 0,05$ ).

## 5 RESULTADOS

As buscas nas bases de dados resultaram em 4.497 publicações. Na base de dados bibliográficos EMBASE foi identificado o maior número de estudos, 2.582 (57,4%), seguida pela PUBMED, 1.001 (22,3%). As buscas nas bases Scopus, biblioteca Cochrane e SCIELO resultaram em 856 (19%), 51 (1,1%) e 7 (0,2%) publicações, respectivamente. O levantamento na base LILACS não retornou nenhum resultado.

Ao final da análise de elegibilidade, por meio da avaliação do título e do resumo, 110 artigos foram selecionados para as etapas de extração de dados e análise de qualidade. Destes, 86 estavam presentes nos resultados da busca na base PUBMED, 83 nos resultados da base Scopus, 78 no EMBASE, e nenhum no LILACS, SCIELO e na biblioteca Cochrane. A distribuição dos artigos selecionados, bem como a intersecção dos resultados dentro das bases utilizadas estão sintetizadas na Tabela 1.

Tabela 1. Distribuição dos 110 artigos selecionados na análise dos critérios de elegibilidade, de acordo com a base de dados utilizada.

	<b>PUBMED</b>	<b>SCOPUS</b>	<b>EMBASE</b>	<b>LILACS</b>	<b>SCIELO</b>	<b>COCHRANE</b>
<b>PUBMED</b>	<b>86</b>	66	57	0	0	0
<b>SCOPUS</b>	66	<b>83</b>	67	0	0	0
<b>EMBASE</b>	57	67	<b>78</b>	0	0	0
<b>LILACS</b>	0	0	0	<b>0</b>	0	0
<b>SCIELO</b>	0	0	0	0	<b>0</b>	0
<b>COCHRANE</b>	0	0	0	0	0	<b>0</b>

Das 4497 referências, houve discordância entre os dois revisores quanto à seleção de 21 artigos (0,47%) para a etapa seguinte, sendo necessária discussão com um terceiro revisor para decisão quanto à inclusão. Destes, 10 foram selecionados para comporem o quantitativo final. Para 267 artigos, o resumo não estava disponível, sendo a decisão sobre a inclusão ou exclusão tomada com base nas informações no título do trabalho. Na dúvida, a referência foi selecionada, com o intuito de evitar a exclusão de algum artigo que porventura atendesse aos critérios de elegibilidade.

Com o acesso aos textos em sua íntegra, foram excluídos aqueles que não atendiam aos critérios de inclusão e cuja inelegibilidade não pode ser verificada na avaliação da referência do artigo e seu resumo. Dessa forma, 29 artigos foram excluídos do estudo: 11 por não abordarem a idade dos pais como fator de risco, 9 por não distinguirem os resultados para a fissura de lábio e palato dentro do grupo de malformações congênitas, 4 por serem publicados em idioma diverso do inglês, 1 por ser publicação duplicada em duas revistas distintas (sendo excluída a referência mais antiga), 1 por apresentar a relação idade  $\times$  fissura labiopalatal somente no resumo, 1 por avaliar a relação dentro de amostra de reprodução assistida, 1 por ser revisão de literatura e 1 trabalho que não apresentou os resultados para a associação entre a idade dos pais e as fissuras labiopalatais. Além disso, não foi obtido acesso a 7 referências, nem por meio do serviço de comutação bibliográfica, nem através do contato direto com os autores ou instituições. Essas referências também foram excluídas do estudo. Os artigos com os respectivos motivos de sua exclusão estão discriminados na Tabela 2.

Tabela 2. Estudos excluídos da revisão sistemática

<i>Autores e ano de publicação</i>	<i>Motivo da exclusão</i>
Karbasi <i>et al.</i> , 2009	A relação entre idade materna e malformações congênitas foi citada apenas no resumo
Li <i>et al.</i> , 2009	Não abordou a exposição de interesse (idade dos pais)
Zarante <i>et al.</i> , 2009	Não avaliou a fissura de lábio e/ou palato segregada das demais malformações craniofaciais
Leite e Koifman, 2009	Não abordou a exposição de interesse (idade dos pais)
Tomatir <i>et al.</i> , 2009	Não avaliou a fissura de lábio e/ou palato segregada das demais malformações congênitas
Reefhuis <i>et al.</i> , 2009	Abordou a idade para comparação das malformações em reprodução assistida
Al-Balkhi, 2008	Não abordou a exposição de interesse (idade dos pais)
Martelli-Junior <i>et al.</i> , 2007	Não abordou a exposição de interesse (idade dos pais)
Donkor, Plange-Rhule e Amponsah, 2007	Não abordou a exposição de interesse (idade dos pais) dentro dos fatores de risco
Singh <i>et al.</i> , 2006	Artigo não localizado
Meng <i>et al.</i> , 2006	Não abordou a exposição de interesse (idade dos pais) dentro dos fatores de risco
Vallino-Napoli, Riley e Halliday, 2006	Não avaliou a fissura de lábio e/ou palato segregada das demais malformações congênitas

Tabela 2. continuação

<i>Autores e ano de publicação</i>	<i>Motivo da exclusão</i>
Magdalenic-Mestrovic e Bagatin, 2005	Não abordou a exposição de interesse (idade dos pais)
Thong, Ho e Khatijah, 2005	Não avaliou a fissura de lábio e/ou palato segregada das demais malformações congênicas
Baroneza <i>et al.</i> , 2005	Idioma: português
Calzolari <i>et al.</i> , 2004	Não abordou a exposição de interesse (idade dos pais)
Natsume <i>et al.</i> , 2000b	Não abordou a exposição de interesse (idade dos pais)
Tunçbilek, Boduroğlu e Alikışıfoğlu, 1999	Não avaliou a fissura de lábio e/ou palato segregada das demais malformações congênicas
Al Talabani, Shubbar e Mustafa, 1998	Não avaliou a fissura de lábio e/ou palato segregada das demais malformações congênicas
Suwatanaviroj e Ratrisawadi, 1996	Não avaliou a fissura de lábio e/ou palato segregada das demais malformações congênicas
Hsieh <i>et al.</i> , 1995	Artigo não localizado
Calzolari <i>et al.</i> , 1988	Não apresenta resultados para a associação entre a idade dos pais e as fissuras orais
Tolarová, 1987	Não abordou a exposição de interesse (idade dos pais)
Owens, Jones e Harris, 1985	Não abordou a exposição de interesse (idade dos pais)
Padron Caseres e Prytkov, 1982	Idioma: russo
Matsunaga e Shiota, 1980	Não avaliou a fissura de lábio e/ou palato segregada das demais malformações congênicas
Saxén, 1975a	Artigo não localizado
Chung e Myrianthopoulos, 1975	Artigo não localizado
Saxén e Klemetti, 1973	Idioma: tcheco
Tanaka, 1972	Idioma: japonês
Emanuel <i>et al.</i> , 1972	Não avaliou a fissura de lábio e/ou palato segregada das demais malformações congênicas
Perry e Fraser, 1972	Artigo não localizado
Fogh-Andersen, 1971	Artigo não localizado
Chi e Godfrey, 1970	Publicação duplicada (CHI, 1974)
Meskin e Pruzansky, 1968	Artigo não localizado
Parsons, 1963	Revisão de literatura



Dois artigos foram incluídos a partir da avaliação das listas de referências dos artigos selecionados (CHING & CHUNG, 1974; MENEGOTTO & SALZANO, 1991). A Figura 1 ilustra as etapas de seleção dos estudos incluídos nesta revisão sistemática.

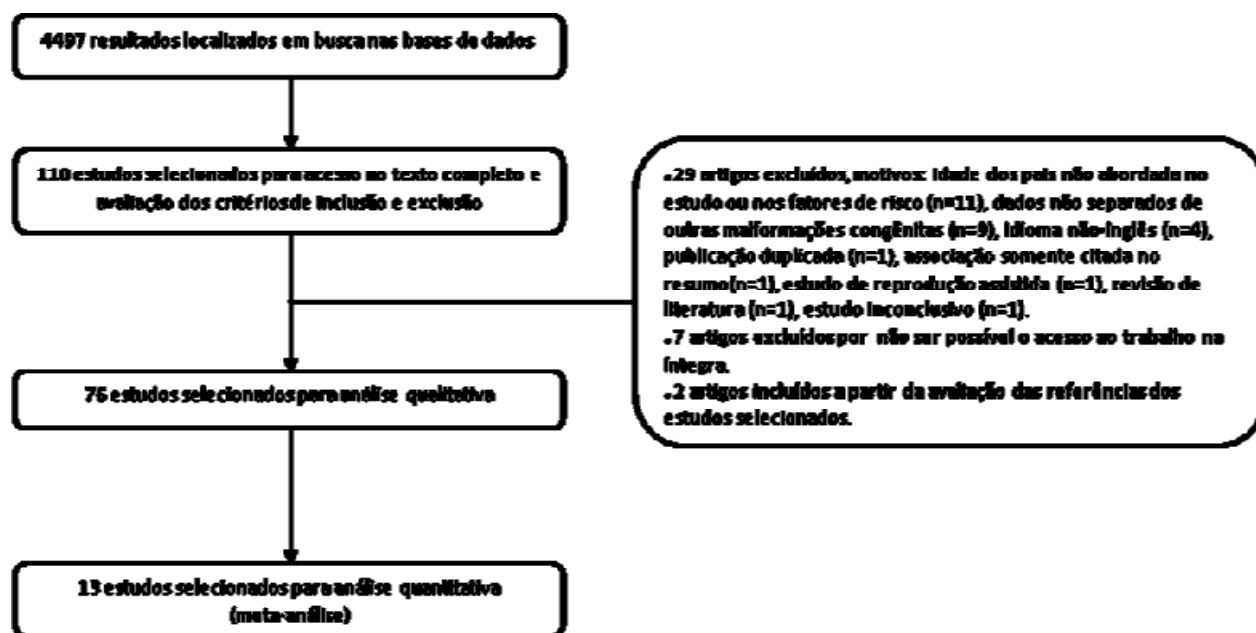


Figura 1. Fluxograma relativo às etapas de seleção dos estudos incluídos.

## 5.1 Avaliação de qualidade

Após a seleção, 76 estudos foram submetidos à extração de dados e avaliação de qualidade, seguindo as recomendações propostas pela metodologia STROBE para a descrição de estudos observacionais (VON ELM *et al.*, 2007). Os estudos submetidos à avaliação de qualidade e extração de dados estão listados na Tabela 3.

Tabela 3. Estudos incluídos para avaliação da qualidade

<i>Autores e ano de publicação</i>	<i>Desenho do estudo e resultados reportados</i>
Dai <i>et al.</i> , 2009	Seccional. A idade materna avançada aumentou o risco para as fissuras labiopalatais e a idade materna precoce aumentou o risco para a FL/P.
Wang <i>et al.</i> , 2009	Caso-controle. Não houve associação com a idade dos pais.
Chen, Hwang e Guo, 2009	Seccional. Um efeito moderado para a idade materna no grupo $\geq 40$ anos foi relatado para a FL/P.
Genisca <i>et al.</i> , 2009	Seccional. Significativo apenas para menor prevalência de FLP para a faixa etária de 30-34 anos (idade materna).
Materna-Kirylyuk <i>et al.</i> , 2009	Seccional. Associação da idade paterna com a FP e FL/P.
Jaruratanasirikul <i>et al.</i> , 2008	Seccional. Não significativo para a comparação da média de idade dos pais com a população.
Li <i>et al.</i> , 2008	Seccional. Prevalência associada significativamente com a diminuição da idade materna.
González <i>et al.</i> , 2008	Seccional. Mães na terceira década de vida com duas vezes mais chance de terem filhos com fissura labiopalatal.
Chen <i>et al.</i> , 2007	Seccional. Idade materna precoce (14-19 anos) associada com aumento do risco para as fissuras labiopalatais.
Jamilian, Nayeri e Babayan, 2007	Seccional. Não houve relação estatisticamente significativa com a idade materna.
Poletta <i>et al.</i> , 2007	Caso-controle. Associação das idades materna e paterna com a FL/P e FP.
Harville <i>et al.</i> , 2007	Seccional. Associação das idades materna e paterna com a FP.
Brender <i>et al.</i> , 2006	Caso-controle. A idade materna modificou o risco para a FP e FL/P.
Bille <i>et al.</i> , 2005	Seccional. Associação das idades materna e paterna com a FL/P e da idade paterna com a FP.
Hashmi <i>et al.</i> , 2005	Seccional. Não encontraram associação com a idade materna.
Forrester e Merz, 2004	Seccional. Não encontraram associação com a idade materna.
Reefhuis e Honein, 2004	Seccional. Associação positiva com a idade materna precoce.
Elahi <i>et al.</i> , 2004	Caso-controle. A idade dos pais foi significativamente maior para o grupo caso.
Vallino-Napoli, Riley e Halliday, 2004	Seccional. Associação significativa para a idade materna no grupo $\geq 40$ anos foi encontrada para a FL/P.
Rittler, López-Camelo e Castilla, 2004	Caso-controle. Associação da idade paterna com a FL/P.
DeRoo, Gaudino e Edmonds, 2003	Seccional. Risco relativo aumentado para a FL/P no grupo de mães $<20$ anos.
Abramowicz <i>et al.</i> , 2003	Seccional. Não foi encontrada associação significativa.
Blanco-Davila, 2003	Seccional. A idade dos pais não influenciou na etiologia das fissuras labiopalatais.

Tabela 3. continuação

<i>Autores e ano de publicação</i>	<i>Desenho do estudo e resultados reportados</i>
Rajab e Thomas, 2001	Seccional. Associação da idade dos pais avançada com o risco de fissura labiopalatal.
Natsume <i>et al.</i> , 2000a	Caso-controle. Não foi encontrada associação significativa.
Rajesh <i>et al.</i> , 2000	Seccional. Os extremos de idade materna apresentaram uma grande associação como fatores de risco para a FLP.
Cooper <i>et al.</i> , 2000	Caso-controle. Associação significativa da FL/P com a idade materna.
Reefhuis <i>et al.</i> , 1999	Seccional. Não foi encontrada associação significativa entre idade materna e fissura labiopalatal.
Chuangsuwanich <i>et al.</i> , 1998	Seccional. A idade dos pais não se relacionou com a etiologia das fissuras labiopalatais.
Cornel <i>et al.</i> , 1996	Seccional. Não foi encontrada associação significativa entre idade materna e fissura labiopalatal.
Robert, Kallen e Harris, 1996	Seccional. Risco aumentado para os grupos de idade materna <25 anos e >35 anos.
Lopez-Camelo e Orioli, 1996	Caso-controle. Associação da idade materna com FL/P.
Milan <i>et al.</i> , 1994	Caso-controle. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes para a idade dos pais entre os grupos caso e controle.
Baird, Sadovnick e Yee, 1994	Seccional. Não foi encontrada associação significativa com a idade materna.
Cornel <i>et al.</i> , 1992	Seccional. Não foram encontradas diferenças significativas entre a idade materna nos casos de FP e FL/P e a população não afetada.
Savitz, Schwingl e Keels, 1991	Seccional. Associação da idade paterna com a FP.
Shaw, Croen e Curry, 1991	Caso-controle. Risco duas vezes maior para fissura labiopalatal no grupo de mães $\geq 39$ anos.
Menegotto e Salzano, 1991	Caso-controle. Não encontraram associação significativa.
Choudhury <i>et al.</i> , 1989	Seccional. Maior frequência da FL/P na idade materna de 21-25 anos.
Tan, 1988	Caso-controle. A idade materna não influenciou a incidência de fissuras labiopalatais.
Czeizel, 1988	Seccional. Associação da idade materna com a FL/P.
Womersley e Stone, 1987	Seccional. Associação significativa foi encontrada para a FP e a idade materna $\geq 35$ anos.
Balgir, 1984	Seccional. Relatou diminuição da incidência conforme aumenta a idade materna.
Chapman, 1983	Seccional. Nenhum efeito da idade dos pais na incidência das fissuras labiopalatais.
Bonaiti <i>et al.</i> , 1982	Seccional. Não encontraram associação com a idade dos pais.

Tabela 3. continuação

<i>Autores e ano de publicação</i>	<i>Desenho do estudo e resultados reportados</i>
Shields, Bixler e Fogh-Andersen, 1981	Caso-controle. Associação significativa, com aumento da incidência da FP conforme a idade materna avança.
Beckman e Nordström, 1976	Seccional. Entre os indivíduos com FP, encontrou-se um excesso significativo de mães >34 anos.
Polednak, 1976	Seccional. Associação das fissuras labiopalatais com a idade paterna apenas dentro da categoria de idade materna 25-29 anos.
Spry e Nugent, 1975	Seccional. Associação da idade paterna com a FP. Nenhuma associação par a idade materna.
Saxén, 1975b	Caso-controle. Não foi encontrada associação com a idade dos pais.
Higgins e O'Brien, 1974	Seccional. Associação significativa entre a idade materna e a FL/P.
Saxén, 1974	Caso-controle. Associação das idades materna e paterna (mais significativa) com a FP.
Chi, 1974	Seccional. Associação da idade materna com a FL.
Ching e Chung, 1974	Seccional. Associação significativa da idade paterna com a FL/P.
Emanuel <i>et al.</i> , 1973	Seccional. Nenhuma diferença significativa em relação à população.
Hay e Barbano, 1972	Seccional. Associação positiva entre idade materna avançada e aumento na incidência de fissuras labiopalatais, apenas para o filho primogênito.
Walton, 1972	Seccional. Associação da FLP com a idade materna $\geq 35$ anos.
Wilson, 1972	Seccional. Mães de crianças com fissura labiopalatal mais velhas que a média nacional, com maior expressão para a FP.
Leck, 1972	Seccional. Associação entre a FP e idade materna.
Woolf, 1971	Seccional. Maior frequência de fissuras labiopalatais com o aumento da idade dos pais.
Harlap <i>et al.</i> , 1971	Seccional. Relatam leve efeito da idade materna, sendo mais comum para as mães mais jovens.
Hay, 1971	Seccional. Maior incidência para a FP e FL/P em mães com idade $\geq 35$ anos.
Czeizel e Tusnadi, 1971	Seccional. Associação da FLP e FL/P com os grupos de idade materna acima de 35 anos e paterna acima de 40 anos.
Gordon <i>et al.</i> , 1969	Seccional. Leve aumento da idade materna para o grupo e FL/P e aumento da idade materna altamente significativo para FP.
Borçbakan, 1969	Seccional. Foi encontrada maior prevalência para a faixa etária de 20-30 anos.
Bardanouve, 1969	Seccional. Maior proporção de fissura labiopalatal no grupo de idade materna $\geq 40$ anos, em relação à população não afetada.

Tabela 3. continuação

<i>Autores e ano de publicação</i>	<i>Desenho do estudo e resultados reportados</i>
Farkas, Feiglová e Klásková, 1969	Caso-controle. Idade da mãe significativamente maior para o grupo caso, na classe de 36-40 anos.
Azaz e Koyoumdjisky-Kaye, 1967	Seccional. Maior incidência no grupo de idade materna mais jovem.
Hay, 1967	Caso-controle. Incidência aumentada para FP e FLP entre os pais com idade avançada.
Halevi, 1967	Seccional. Não foi encontrada associação entre a idade materna e a fissura labiopalatal.
Bardhan, 1967	Seccional. Correlação positiva entre a ocorrência de FL, FP e FLP e as idades materna e paterna.
Donahue, 1965	Caso-controle. Foi relatado um número significativamente maior de mães mais velhas no grupo caso (FP) em relação ao controle. O mesmo resultado foi encontrado para a idade paterna.
Moller, 1965	Caso-controle. Proporcionalmente, mais casos de fissura labiopalatal foram encontrados em mães >30 anos.
Woolf, 1963	Caso-controle. A idade dos pais avançada aumentou o risco de fissura labiopalatal.
Beder <i>et al.</i> , 1956	Seccional. Maior prevalência para os grupos 19-24 e 25-30 anos (idade materna).
Mac Mahon e Mc Keown, 1953	Caso-controle. A incidência de FLP aumentou com o avanço da idade materna.

### 5.1.1 Avaliação do título e resumo

Em relação ao desenho do estudo, 55 artigos foram classificados como seccionais e 21 como caso-controle, contudo, apenas em 13 destes o desenho pôde ser identificado a partir da leitura do título ou do resumo do artigo (WILSON, 1972; MILAN *et al.*, 1994; LOPEZ-CAMELO & ORIOLI, 1996; COOPER *et al.*, 2000; NATSUME *et al.*, 2000a; VALLINO-NAPOLI, RILEY & HALLIDAY, 2004; BRENDER *et al.*, 2006; CHEN *et al.*, 2007; JAMILIAN, NAYERI & BABAYAN, 2007; POLETTA *et al.*, 2007; GONZALÉZ *et al.*, 2008; JARURATANASIRIKUL *et al.*, 2008; WANG *et al.*, 2009).

### 5.1.2 Avaliação da introdução

O embasamento científico e a lógica para a investigação realizada não foram reportados na introdução de 34 artigos (BEDER, 1956; DONAHUE, 1965; MOLLER, 1965; AZAZ & KOYOUMDJISKY-KAYE, 1967; BARDHAN, 1967; HAY, 1967; BARDANOUE, 1969; BORÇBAKAN, 1969; FARKAS, FEIGLOVÁ & KLÁSKOVÁ, 1969; GORDON *et al.*, 1969; CZEIZEL & TSUNADI, 1971; HAY, 1971; WOOLF, 1971; HAY & BARBANO, 1972; LECK, 1972; WALTON, 1972; WILSON, 1972; EMANUEL *et al.*, 1973; CHI, 1974; HIGGINS & O'BRIEN, 1974; SHIELDS, BIXLER & FOGH-ANDERSEN, 1981; BONAITI *et al.*, 1982; CHAPMAN, 1983; WOMERSLEY & STONE, 1987; CZEIZEL, 1988; TAN, 1988; CHOUDHURY *et al.*, 1989; MENEGOTTO & SALZANO, 1991; SHAW, CROEN & CURRY, 1991; CORNEL *et al.*, 1992; CHUANGSUWANICH *et al.*, 1998; REEFHUIS *et al.*, 1999; NATSUME *et al.*, 2000a; RAJAB & THOMAS, 2001).

Além disso, em 28 estudos não foram definidos objetivos, hipóteses ou intenções dos pesquisadores (MACMAHON & MCKEOWN, 1953; DONAHUE, 1965; MOLLER, 1965; HAY, 1967; BARDANOUE, 1969; BORÇBAKAN, 1969; FARKAS, FEIGLOVÁ & KLÁSKOVÁ, 1969; GORDON *et al.*, 1969; CZEIZEL & TSUNADI, 1971; WOOLF, 1971; HAY & BARBANO, 1972; LECK, 1972; EMANUEL *et al.*, 1973; CHING & CHUNG, 1974; SAXÉN, 1975b; POLEDNAK, 1976; BONAITI *et al.*, 1982; CHAPMAN, 1983; WOMERSLEY & STONE, 1987; TAN, 1988; CHOUDHURY *et al.*, 1989; SAVITZ, SCHWINGL & KEELS, 1991; CORNEL *et al.*, 1992; CHUANGSUWANICH *et al.*, 1998; REEFHUIS *et al.*, 1999; NATSUME *et al.*, 2000a; RAJESH *et al.*, 2000; BILLE *et al.*, 2005).

### 5.1.3 Avaliação do método

#### *Desenho do estudo*

Os elementos chave do desenho do estudo foram apresentados no início da metodologia (ou no final da introdução), permitindo que os leitores pudessem entender a essência do estudo, em 17 artigos (HALEVI, 1967; CZEIZEL & TSUNADI, 1971; WALTON, 1972; CHOUDHURY *et al.*, 1989; MENEGOTTO & SALZANO, 1991; RAJAB & THOMAS, 2001; BLANCO-DAVILA, 2003; ELAHI *et al.*, 2004; RITTLER, LOPEZ-CAMELO & CASTILLA,

2004; HASHMI *et al.*, 2005; CHEN *et al.*, 2007; JAMILIAN, NAYERI & BABAYAN, 2007; POLETTA *et al.*, 2007; GONZALÉZ *et al.*, 2008; JARURATANASIRIKUL *et al.*, 2008; LI *et al.*, 2008; MATERNA-KIRYLUK *et al.*, 2008).

#### *Local do estudo*

Não foram adequadamente descritos o ambiente, o lugar e períodos do estudo (incluindo os períodos e locais de recrutamento, exposição, seguimento e coleta dos dados) em 27 artigos (MACMAHON & MCKEOWN, 1953; BEDER, 1956; WOOLF, 1963; DONAHUE, 1965; AZAZ & KOYOUNDJISKY-KAYE, 1967; BARDHAN, 1967; HALEVI, 1967; BARDANOUE, 1969; BORÇBAKAN, 1969; GORDON *et al.*, 1969; HAY & BARBANO, 1972; LECK, 1972; WALTON, 1972; CHI, 1974; CHING & CHUNG, 1974; HIGGINS & O'BRIEN, 1974; BONAITI *et al.*, 1982; CHAPMAN, 1983; BALGIR, 1984; CZEIZEL, 1988; TAN, 1988; MENEGOTTO & SALZANO, 1991; NATSUME *et al.*, 2000a; RAJESH *et al.*, 2000; ABRAMOWICZ *et al.*, 2003; GONZALÉZ *et al.*, 2008).

Os trabalhos foram publicados nos anos de 1953 a 2009, compreendendo períodos de estudo que variaram entre 1940 e 2007 e foram conduzidos em mais de 40 países. O país com o maior número de estudos foram os Estados Unidos da América (BEDER, 1956; WOOLF, 1963; DONAHUE, 1965; HAY, 1967; BARDANOUE, 1969; HAY, 1971; WOOLF, 1971; HAY & BARBANO, 1972; WALTON, 1972; EMANUEL *et al.*, 1973; CHING & CHUNG, 1974; POLEDNAK, 1976; SAVITZ, SCHWINGL & KEELS, 1991; SHAW, CROEN & CURRY, 1991; ABRAMOWICZ *et al.*, 2003; DEROO, GAUDINO & EDMONDS, 2003; FORRESTER & MERZ, 2004; REEFHUIS & HONEIN, 2004; HASHMI *et al.*, 2005; BRENDER *et al.*, 2006; CHEN *et al.*, 2007; GENISCA *et al.*, 2009). O continente Africano contribuiu com apenas um estudo, conduzido na África do Sul (GORDON *et al.*, 1969).

#### *Participantes*

Para os estudos seccionais, os critérios de inclusão e/ou exclusão dos participantes foram descritos em 27 artigos (GORDON *et al.*, 1969; HAY, 1971; HAY & BARBANO, 1972; WALTON, 1972; WILSON, 1972; CHING & CHUNG, 1974; BECKMAN & NORDSTRÖM, 1976; POLEDNAK, 1976; BONAITI *et al.*, 1982; CHAPMAN, 1983; SAVITZ, SCHWINGL & KEELS, 1991; CORNEL *et al.*, 1992; BAIRD, SADOVNICK & YEE, 1994; RAJAB &

THOMAS, 2001; BLANCO-DAVILA, 2003; DEROO, GAUDINO & EDMONDS, 2003; FORRESTER & MERZ, 2004; VALLINO-NAPOLI, RILEY & HALLIDAY, 2004; HASHMI *et al.*, 2005; CHEN *et al.*, 2007; JAMILIAN, NAYERI & BABAYAN, 2007; JARURATANASIRIKUL *et al.*, 2008; LI *et al.*, 2008; MATERNA-KIRYLUK *et al.*, 2008; CHEN, HWANG & GUO, 2009; GENISCA *et al.*, 2009; DAI *et al.*, 2009). A fonte e o método de seleção dos participantes foram apresentados pela maioria dos estudos, contudo em 10 artigos essas informações foram omitidas (AZAZ & KOYOUUMDJISKY-KAYE, 1967; BARDHAN, 1967; HALEVI, 1967; BORÇBAKAN, 1969; HAY & BARBANO, 1972; LECK, 1972; HIGGINS & O'BRIEN, 1974; POLEDNAK, 1976; BALGIR, 1984; CZEIZEL, 1988).

Nos estudos caso-controle, o critério de elegibilidade foi descrito em 10 artigos (MACMAHON & MCKEOWN, 1953; SHIELDS, BIXLER & FOGH-ANDERSEN, 1981; SHAW, CROEN & CURRY, 1991; MILAN *et al.*, 1994; LOPEZ-CAMELO & ORIOLI, 1996; COOPER *et al.*, 2000; RITTLER, LOPEZ-CAMELO & CASTILLA, 2004; BRENDER *et al.*, 2006; POLETTA *et al.*, 2007; WANG *et al.*, 2009) e a fonte e o método de seleção dos participantes somente não foram relatados em dois artigos (HAY, 1967; NATSUME *et al.*, 2000a). Ainda, os critérios de alocação de casos e controles não foram especificados em 6 estudos (HAY, 1967; FARKAS, FEIGLOVÁ & KLÁSKOVÁ, 1969; SHIELDS, BIXLER & FOGH-ANDERSEN, 1981; MENEGOTTO & SALZANO, 1991; MILAN *et al.*, 1994; NATSUME *et al.*, 2000a).

Os dados utilizados foram na maior parte de registros de hospitais, maternidades e universidades. Os registros centralizados de nascimento e defeitos congênitos também foram bastante utilizados como fonte dos dados. Um único artigo não definiu a fonte das informações (CZEIZEL, 1988).

#### *Variáveis*

Os desfechos não foram claramente definidos em 29 estudos (MACMAHON & MCKEOWN, 1953; DONAHUE, 1965; AZAZ & KOYOUUMDJISKY-KAYE, 1967; HALEVI, 1967; HAY, 1967; BARDANOUVE, 1969; BORÇBAKAN, 1969; GORDON *et al.*, 1969; HARLAP *et al.*, 1971; WOOLF, 1971; HAY & BARBANO, 1972; LECK, 1972; WALTON, 1972; WILSON, 1972; EMANUEL *et al.*, 1973; HIGGINS & O'BRIEN, 1974; SAXÉN, 1974; POLEDNAK, 1976; BONAITI *et al.*, 1982; BALGIR, 1984; WOMERSLEY & STONE, 1987;



CZEIZEL, 1988; TAN, 1988; CHOUDHURY *et al.*, 1989; CHUANGSUWANICH *et al.*, 1998; NATSUME *et al.*, 2000a; RAJESH *et al.*, 2000; RAJAB & THOMAS, 2001; BLANCO-DAVILA, 2003).

A classificação utilizada para as fissuras labiopalatais variou entre os estudos, com o emprego de 14 classificações distintas, sendo a mais comumente empregada, fissura de lábio com ou sem fissura de palato (FL/P) e fissura de palato isolada (FP), presente em 23 artigos, considerando que a fissura de lábio (FL) e a fissura de lábio e palato (FLP) compartilham características etiológicas em comum, porém distintas da FP (BARDANOUE, 1969; GORDON *et al.*, 1969; HAY, 1971; CHING & CHUNG, 1974; SAXÉN, 1974; SAXÉN, 1975b; BECKMAN & NORDSTRÖM, 1976; BONAÏTI *et al.*, 1982; MENEGOTTO & SALZANO, 1991; SAVITZ, SCHWINGL & KEELS, 1991; SHAW, CROEN & CURRY, 1991; CORNEL *et al.*, 1992; BAIRD, SADOVNICK & YEE, 1994; MILAN *et al.*, 1994; CORNEL *et al.*, 1996; DEROO, GAUDINO & EDMONDS, 2003; FORRESTER & MERZ, 2004; BILLE *et al.*, 2005; HASHMI *et al.*, 2005; BRENDER *et al.*, 2006; POLETTA *et al.*, 2007; MATERNA-KIRYLUK *et al.*, 2008; CHEN, HWANG & GUO, 2009).

Quanto às variáveis de exposição, 31 estudos não as definiram (AZAZ & KOYOUMDJISKY-KAYE, 1967; HALEVI, 1967; HAY, 1967; BARDANOUE, 1969; BORÇBAKAN, 1969; GORDON *et al.*, 1969; CZEIZEL & TSUNADI, 1971; HAY, 1971; WOOLF, 1971; LECK, 1972; WILSON, 1972; EMANUEL *et al.*, 1973; CHI, 1974; HIGGINS & O'BRIEN, 1974; SAXÉN, 1974; SAXÉN, 1975b; SPRY & NUGENT, 1975; SHIELDS, BIXLER & FOGH-ANDERSEN, 1981; BONAÏTI *et al.*, 1982; CHAPMAN, 1983; BALGIR, 1984; WOMERSLEY & STONE, 1987; CZEIZEL, 1988; CHOUDHURY *et al.*, 1989; MENEGOTTO & SALZANO, 1991; CORNEL *et al.*, 1992; ROBERT, KALLEN & HARRIS, 1996; CHUANGSUWANICH *et al.*, 1998; NATSUME *et al.*, 2000a; ELAHI *et al.*, 2004; JARURATANASIRIKUL *et al.*, 2008).

Os potenciais fatores de confusão foram definidos apenas em seis estudos (CHING & CHUNG, 1974; CZEIZEL, 1988; SAVITZ, SCHWINGL & KEELS, 1991; BRENDER *et al.*, 2006; CHEN *et al.*, 2007; WANG *et al.*, 2009).

*Fonte de dados/medidas*

A fonte de dados dos desfechos não foram mencionadas em 8 artigos (HALEVI, 1967; BORÇBAKAN, 1969; LECK, 1972; HIGGINS & O'BRIEN, 1974; POLEDNAK, 1976; BALGIR, 1984; CZEIZEL, 1988; NATSUME *et al.*, 2000a) e o método de avaliação dos desfechos em 23 artigos (MACMAHON & MCKEOWN, 1953; BARDHAN, 1966; AZAZ & KOYOUMDJISKY-KAYE, 1967; HALEVI, 1967; HAY, 1967; BARDANOUE, 1969; BORÇBAKAN, 1969; FARKAS, FEIGLOVÁ & KLÁSKOVÁ, 1969; GORDON *et al.*, 1969; CZEIZEL & TSUNADI, 1971; LECK, 1972; WILSON, 1972; EMANUEL *et al.*, 1973; HIGGINS & O'BRIEN, 1974; SAXÉN, 1974; BALGIR, 1984; WOMERSLEY & STONE, 1987; CZEIZEL, 1988; CHOUDHURY *et al.*, 1989; CORNEL, 1992; CHUANGSUWANICH *et al.*, 1998; NATSUME *et al.*, 2000a; RAJESH *et al.*, 2000).

A fonte de dados das exposições não foi fornecida em 20 estudos (BARDHAN, 1966; AZAZ & KOYOUMDJISKY-KAYE, 1967; HALEVI, 1967; HAY, 1967; BARDANOUE, 1969; BORÇBAKAN, 1969; GORDON *et al.*, 1969; HARLAP *et al.*, 1971; HAY, 1971; LECK, 1972; WILSON, 1972; EMANUEL *et al.*, 1973; HIGGINS & O'BRIEN, 1974; POLEDNAK, 1976; BIXLER & FOGH-ANDERSEN, 1981; BALGIR, 1984; CZEIZEL, 1988; ROBERT, KALLEN & HARRIS, 1996; SHIELDS, CHUANGSUWANICH *et al.*, 1998; NATSUME *et al.*, 2000a).

Já o método de avaliação das exposições não estava presente em 33 artigos (MACMAHON & MCKEOWN, 1953; BEDER, 1956; BARDHAN, 1966; AZAZ & KOYOUMDJISKY-KAYE, 1967; HALEVI, 1967; HAY, 1967; BARDANOUE, 1969; BORÇBAKAN, 1969; GORDON *et al.*, 1969; FARKAS, FEIGLOVÁ & KLÁSKOVÁ, 1969; HAY, 1971; HARLAP *et al.*, 1971; LECK, 1972; WILSON, 1972; EMANUEL *et al.*, 1973; CHI, 1974; HIGGINS & O'BRIEN, 1974; SAXÉN, 1974; BECKMAN & NORDSTRÖM, 1976; SAXÉN, 1975b; SHIELDS, BIXLER & FOGH-ANDERSEN, 1981; CHAPMAN, 1983; BALGIR, 1984; WOMERSLEY & STONE, 1987; CZEIZEL, 1988; CHOUDHURY *et al.*, 1989; CORNEL *et al.*, 1992; ROBERT, KALLEN & HARRIS, 1996; CHUANGSUWANICH *et al.*, 1998; RAJESH *et al.*, 2000; BLANCO-DAVILA, 2003; GONZÁLEZ *et al.*, 2008; CHEN, HWANG & GUO, 2009).

Dentre os seis estudos que definiram os potenciais fatores de confusão, apenas um não definiu nem a fonte dos dados nem os métodos de avaliação desses dados (CZEIZEL, 1988).

### *Vieses*

Apenas dois artigos identificaram em sua metodologia potenciais fontes de vieses ou medidas tomadas com o intuito de minimizá-los durante a condução do estudo (SHIELDS, BIXLER & FOGH-ANDERSEN, 1981; GONZALÉZ *et al.*, 2008).

### *Tamanho da amostra do estudo*

Apenas 5 estudos não discriminaram o tamanho da amostra (LECK, 1972; BALGIR, 1984; CZEIZEL, 1988; LOPEZ-CAMELO & ORIOLI, 1996; REEFHUIS *et al.*, 1999). Para os que relataram o tamanho da amostra para a fissura labiopalatal, o quantitativo variou de 48 a 10296 sujeitos. Nenhum estudo apresentou cálculo amostral, uma vez que o tamanho da amostra foi normalmente determinado pelo total de indivíduos compreendidos nas fontes de dados.

### *Variáveis quantitativas*

Vinte e três artigos detalharam na metodologia como as variáveis quantitativas foram manejadas na análise (HAY & BARBANO, 1972; CHING & CHUNG, 1974; POLEDNAK, 1976; SAVITZ, SCHWINGL & KEELS, 1991; SHAW, CROEN & CURRY, 1991; BAIRD, SADOVNICK & YEE, 1994; LOPEZ-CAMELO & ORIOLI, 1996; REEFHUIS *et al.*, 1999; DEROO, GAUDINO & EDMONDS, 2003; FORRESTER & MERZ, 2004; REEFHUIS & HONEIN, 2004; RITTLER, LOPEZ-CAMELO & CASTILLA, 2004; VALLINO-NAPOLI, RILEY & HALLIDAY, 2004; BILLE *et al.*, 2005; HASHMI *et al.*, 2005; BRENDER *et al.*, 2006; CHEN *et al.*, 2007; HARVILLE *et al.*, 2007; POLETTA *et al.*, 2007; MATERNA-KIRYLUK *et al.*, 2008; CHEN, HWANG & GUO, 2009; GENISCA *et al.*, 2009; WANG *et al.*, 2009).

Especificamente quanto à variável de exposição de interesse (idade dos pais), 48 estudos não avaliaram a relação com a idade paterna, 13 avaliaram, mas não especificaram as categorias, e 15 categorizaram a idade dos pais, porém de 10 maneiras distintas. Apenas um estudo não avaliou a idade da mãe (SAVITZ, SCHWINGL & KEELS, 1991). Dos 75 que a avaliaram, 20 não especificaram as categorias e 55 as especificaram, de 29 maneiras distintas, sendo a divisão mais usual: <20 (ou  $\leq 19$ ), 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, >39 (ou  $\geq 40$ ) anos (WOOLF, 1963; MOLLER, 1965; HAY, 1967; CZEIZEL & TSUNADI, 1971; HAY & BARBANO, 1972; EMANUEL *et al.*, 1973; CHI, 1974; SHAW, CROEN & CURRY, 1991; BAIRD, SADOVNICK

& YEE, 1994; ROBERT, KALLEN & HARRIS, 1996; DEROO, GAUDINO & EDMONDS, 2003; FORRESTER & MERZ, 2004; VALLINO-NAPOLI, RILEY & HALLIDAY, 2004; HARVILLE *et al.*, 2007; MATERNA-KIRYLUK *et al.*, 2008; CHEN, HWANG & GUO, 2009; GENISCA *et al.*, 2009).

#### *Métodos estatísticos*

A metodologia de análise dos dados foi descrita em 38 estudos (WOOLF, 1963; WOOLF, 1971; CHING & CHUNG, 1974; SAXÉN, 1974; SAXÉN, 1975b; POLEDNAK, 1976; CHAPMAN, 1983; SAVITZ, SCHWINGL & KEELS, 1991; CORNEL *et al.*, 1992; BAIRD, SADOVNICK & YEE, 1994; MILAN *et al.*, 1994; CORNEL *et al.*, 1996; LOPEZ-CAMELO & ORIOLI, 1996; ROBERT, KALLEN & HARRIS, 1996; REEFHUIS *et al.*, 1999; COOPER *et al.*, 2000; NATSUME *et al.*, 2000a; RAJAB & THOMAS, 2001; DEROO, GAUDINO & EDMONDS, 2003; FORRESTER & MERZ, 2004; REEFHUIS & HONEIN, 2004; RITTLER, LOPEZ-CAMELO & CASTILLA, 2004; VALLINO-NAPOLI, RILEY & HALLIDAY, 2004; BILLE *et al.*, 2005; HASHMI *et al.*, 2005; BRENDER *et al.*, 2006; CHEN *et al.*, 2007; HARVILLE *et al.*, 2007; JAMILIAN, NAYERI & BABAYAN, 2007; POLETTA *et al.*, 2007; GONZÁLEZ *et al.*, 2008; LI *et al.*, 2008; JARURATANASIRIKUL *et al.*, 2008; MATERNA-KIRYLUK *et al.*, 2008; CHEN, HWANG & GUO, 2009; GENISCA *et al.*, 2009; WANG *et al.*, 2009; DAI *et al.*, 2009).

Os métodos estatísticos utilizados para controlar as variáveis de confusão foram mencionados em onze estudos (SAVITZ, SCHWINGL & KEELS, 1991; SHAW, CROEN & CURRY, 1991; DEROO, GAUDINO & EDMONDS, 2003; RITTLER, LOPEZ-CAMELO & CASTILLA, 2004; VALLINO-NAPOLI, RILEY & HALLIDAY, 2004; BILLE *et al.*, 2005; HASHMI *et al.*, 2005; BRENDER *et al.*, 2006; CHEN *et al.*, 2007; HARVILLE *et al.*, 2007; WANG *et al.*, 2009).

Oito estudos descreveram métodos para avaliar subgrupos e interações, geralmente entre os grupos das idades materna e paterna (HAY, 1967; CHING & CHUNG, 1974; RITTLER, LOPEZ-CAMELO & CASTILLA, 2004; BILLE *et al.*, 2005; BRENDER *et al.*, 2006; HARVILLE *et al.*, 2007; MATERNA-KIRYLUK *et al.*, 2008; WANG *et al.*, 2009).

Como nenhum estudo empregou cálculo amostral, não foi aplicável a avaliação dos métodos de análise da estratégia de amostragem. Os dados faltosos foram avaliados em 2 estudos

(COOPER *et al.*, 2000; BILLE *et al.*, 2005). Análise de sensibilidade foi relatada apenas no trabalho realizado por Brender e colaboradores (2006), que avaliaram o impacto de possível erro de classificação das variáveis de localização geográfica da residência das mães.

#### 5.1.4 Avaliação dos resultados

##### *Participantes*

O número de indivíduos foi reportado detalhadamente para cada estágio do estudo, com as razões para a não-participação em cada estágio, em 6 artigos (SPRY & NUGENT, 1975; SAVITZ, SCHWINGL & KEELS, 1991; SHAW, CROEN & CURRY, 1991; BRENDER *et al.*, 2006; CHEN, HWANG & GUO, 2009; WANG *et al.*, 2009). Nenhum dos estudos selecionados apresentou um fluxograma.

##### *Dados descritivos*

Vinte e cinco estudos apresentaram as características (demográficas, clínicas e sociais) dos participantes (WOOLF, 1963; DONAHUE, 1965; MOLLER, 1965; CHUNG, 1974; CHAPMAN, 1983; WOMERSLEY & STONE, 1987; CZEIZEL, 1988; CHOUDHURY *et al.*, 1989; CHING & MENEGOTTO & SALZANO, 1991; SHAW, CROEN & CURRY, 1991; CORNEL *et al.*, 1992; RAJESH *et al.*, 2000; ABRAMOWICZ *et al.*, 2003; BLANCO-DAVILA, 2003; DEROO, GAUDINO & EDMONDS, 2003; REEFHUIS & HONEIN, 2004; BRENDER *et al.*, 2006; CHEN *et al.*, 2007; POLETTA *et al.*, 2007; JARURATANASIRIKUL *et al.*, 2008; LI *et al.*, 2008; CHEN, HWANG & GUO, 2009; GENISCA *et al.*, 2009; WANG *et al.*, 2009; DAI *et al.*, 2009).

O número de participantes com dados faltosos para cada variável de interesse foi informado somente em 10 estudos (MACMAHON & MCKEOWN, 1953; WOOLF, 1963; AZAZ & KOYOUUMDJISKY-KAYE, 1967; HAY, 1967; BECKMAN & NORDSTROM, 1976; CORNEL *et al.*, 1992; COOPER *et al.*, 2000; ABRAMOWICZ *et al.*, 2003; BRENDER *et al.*, 2006; CHEN *et al.*, 2007).

### *Dados do desfecho*

Os dados do desfecho não foram reportados em 3 estudos caso-controle (TAN, 1988; MILAN *et al.*, 1994; NATSUME *et al.*, 2000a) e em 8 estudos seccionais (GORDON *et al.*, 1969; HARLAP *et al.*, 1971; LECK, 1972; CHAPMAN, 1983; WOMERSLEY & STONE, 1987; CHUANGSUWANICH *et al.*, 1998; BLANCO-DAVILA, 2003; DAI *et al.*, 2009).

### *Principais resultados*

Onze trabalhos apresentaram as estimativas não ajustadas e sua precisão (CORNEL *et al.*, 1996; ROBERT, KALLEN & HARRIS, 1996; DEROO, GAUDINO & EDMONDS, 2003; HARVILLE *et al.*, 2007; POLETTA *et al.*, 2007; FORRESTER & MERZ, 2004; HASHMI *et al.*, 2005; MATERNA-KIRYLUK *et al.*, 2008; CHEN, HWANG & GUO, 2009; GENISCA *et al.*, 2009; WANG *et al.*, 2009).

As estimativas ajustadas para os fatores de confusão e sua precisão foram apresentadas em oito estudos (SHAW, CROEN & CURRY, 1991; DEROO, GAUDINO & EDMONDS, 2003; RITTLER, LOPEZ-CAMELO & CASTILLA, 2004; VALLINO-NAPOLI, RILEY & HALLIDAY, 2004; BILLE *et al.*, 2005; HASHMI *et al.*, 2005; CHEN *et al.*, 2007; HARVILLE *et al.*, 2007).

Sete estudos esclareceram para quais variáveis os resultados foram ajustados e o motivo por que elas foram incluídas (CZEIZEL, 1988; SAVITZ, SCHWINGL & KEELS, 1991; SHAW, CROEN & CURRY, 1991; ABRAMOWICZ *et al.*, 2003; DEROO, GAUDINO & EDMONDS, 2003; BRENDER *et al.*, 2006; CHEN *et al.*, 2007), contudo nem todos forneceram os valores das associações.

A associação entre idade do pai e/ou idade da mãe e fissura labiopalatal foi testada através do teste estatístico  $\chi^2$  em 26 estudos. Medidas de associação do tipo *Odds Ratio* e Risco Relativo foram empregados em 20 estudos. Trinta e um estudos não apresentaram as medidas de associação, ou não as empregaram. As diferenças entre idade do pai e/ou idade da mãe através de comparação de médias tiveram seu emprego descrito em poucos estudos. Dos artigos mais recentes, Shields, Bixler e Fogh-Andersen (1981), Rajab e Thomas (2001) e Jaruratanasirikul e colaboradores (2008) relataram o uso do teste *t* de *Student* para esse fim.

Os limites das categorias quando as variáveis contínuas foram categorizadas não estavam descritos em 23 estudos (GORDON *et al.*, 1969; HARLAP *et al.*, 1971; HAY, 1971; HIGGINS

& O'BRIEN, 1974; SAXÉN, 1974; SAXÉN, 1975b; SPRY & NUGENT, 1975; BONAÏTI *et al.*, 1982; CHAPMAN, 1983; BALGIR, 1984; WOMERSLEY & STONE, 1987; TAN, 1988; MENEGOTTO & SALZANO, 1991; MILAN *et al.*, 1994; LOPEZ-CAMELO & ORIOLI, 1996; CHUANGSUWANICH *et al.*, 1998; COOPER *et al.*, 2000; NATSUME *et al.*, 2000a; RAJAB & THOMAS, 2001; BLANCO-DAVILA, 2003; ELAHI *et al.*, 2004; GONZALÉZ *et al.*, 2008; JARURATANASIRIKUL *et al.*, 2008).

#### *Outras análises*

Seis estudos apresentaram relato de outras análises, como de subgrupos e interações e análise de sensibilidade (CHING & CHUNG, 1974; COOPER *et al.*, 2000; ABRAMOWICZ *et al.*, 2003; DEROO, GAUDINO & EDMONDS, 2003; BRENDER *et al.*, 2006; MATERNA-KIRYLUK *et al.*, 2008).

### **5.1.5 Avaliação da discussão**

#### *Resultados chave*

Vinte e oito artigos não sumarizaram os resultados principais no início da discussão, em relação aos objetivos do estudo (MACMAHON & MCKEOWN, 1953; BEDER, 1956; WOOLF, 1963; MOLLER, 1965; BARDHAN, 1966; HAY, 1967; BARDANOUE, 1969; BORÇBAKAN, 1969; FARKAS, FEIGLOVÁ & KLÁSKOVÁ, 1969; GORDON *et al.*, 1969; CZEIZEL & TSUNADI, 1971; LECK, 1972; WALTON, 1972; WILSON, 1972; EMANUEL *et al.*, 1973; HIGGINS & O'BRIEN, 1974; SPRY & NUGENT, 1975; CZEIZEL, 1988; TAN, 1988; CHOUDHURY *et al.*, 1989; MENEGOTTO & SALZANO, 1991; CORNEL *et al.*, 1992; CORNEL *et al.*, 1996; ROBERT, KALLEN & HARRIS, 1996; CHUANGSUWANICH *et al.*, 1998; NATSUME *et al.*, 2000a; CHEN, HWANG & GUO, 2009; WANG *et al.*, 2009).

#### *Limitações*

Vinte e dois artigos reportaram adequadamente as limitações do estudo (SAXÉN, 1974; POLEDNAK, 1976; SHIELDS, BIXLER & FOGH-ANDERSEN, 1981; SAVITZ, SCHWINGL & KEELS, 1991; SHAW, CROEN & CURRY, 1991; CORNEL *et al.*, 1996; LOPEZ-CAMELO & ORIOLI, 1996; REEFHUIS *et al.*, 1999; ABRAMOWICZ *et al.*, 2003; DEROO, GAUDINO

& EDMONDS, 2003; ELAHI *et al.*, 2004; REEFHUIS & HONEIN, 2004; BILLE *et al.*, 2005; CHEN *et al.*, 2007; HARVILLE *et al.*, 2007; POLETTA *et al.*, 2007; GONZALÉZ *et al.*, 2008; JARURATANASIRIKUL *et al.*, 2008; LI *et al.*, 2008; GENISCA *et al.*, 2009; WANG *et al.*, 2009; DAI *et al.*, 2009).

#### *Interpretação dos resultados*

A maioria dos estudos apresentou uma interpretação geral dos resultados. Dos 76 artigos, apenas 13 não reportaram este item de forma satisfatória (BEDER, 1956; WOOLF, 1963; BORÇBAKAN, 1969; FARKAS, FEIGLOVÁ & KLÁSKOVÁ, 1969; GORDON *et al.*, 1969; HAY, 1971; HARLAP *et al.*, 1971; LECK, 1972; HIGGINS & O'BRIEN, 1974; BONAITI *et al.*, 1982; BALGIR, 1984; NATSUME *et al.*, 2000a; POLETTA *et al.*, 2007).

#### *Generalização*

A validade externa dos resultados foi discutida em 4 estudos, todos seccionais (VALLINO-NAPOLI, RILEY & HALLIDAY, 2004; GENISCA *et al.*, 2009; CHEN *et al.*, 2007; HARVILLE *et al.*, 2007).

### **5.1.6 Outras informações**

A fonte de financiamento e o papel dos financiadores no estudo foram fornecidos em 18 artigos (MOLLER, 1965; BARDANOUVE, 1969; GORDON *et al.*, 1969; WOOLF, 1971; WILSON, 1972; CHING & CHUNG, 1974; SAXÉN, 1974; SAXÉN, 1975b; SHIELDS, BIXLER & FOGH-ANDERSEN, 1981; CHAPMAN, 1983; CHOUDHURY *et al.*, 1989; BAIRD, SADOVNICK & YEE, 1994; LOPEZ-CAMELO & ORIOLI, 1996; DEROO, GAUDINO & EDMONDS, 2003; ELAHI *et al.*, 2004; BRENDER *et al.*, 2006; LI *et al.*, 2008; DAI *et al.*, 2009).

Conforme explicitado na Tabela 3, houve uma grande variabilidade dos resultados apresentados pelos estudos selecionados para revisão sistemática. Dezenove estudos encontraram associação da fissura labiopalatal com a idade paterna avançada, sendo para a FP em 8 estudos e para a FL/P em 7 estudos, e 9 trabalhos não conseguiram demonstrar tal associação. Para a idade



materna, 49 estudos relataram associação e 26 não relataram. A maioria dos estudos associou as fissuras labiopalatais ao avanço da idade materna, contudo, os estudos realizados nas últimas duas décadas evidenciaram uma associação também com a idade materna precoce. Alguns estudos que avaliaram somente a prevalência identificaram um aumento evidente para as faixas etárias intermediárias, que apresentam uma maior frequência de nascimentos.

## 5.2 Avaliação quantitativa

Os valores das medidas de associação (OR e RR) e seus respectivos intervalos de confiança foram extraídos de 13 estudos (SHAW, CROEN & CURRY, 1991; CORNEL *et al.*, 1996; ROBERT, KALLEN & HARRIS, 1996; DEROO, GAUDINO & EDMONDS, 2003; FORRESTER & MERZ, 2004; RITTLER, LOPEZ-CAMELO & CASTILLA, 2004; VALLINO-NAPOLI, RILEY & HALLIDAY, 2004; HASHMI *et al.*, 2005; CHEN *et al.*, 2007; HARVILLE *et al.*, 2007; POLETTA *et al.*, 2007; CHEN, HWANG & GUO, 2009; GENISCA *et al.*, 2009).

Os valores extraídos dos estudos foram agrupados segundo o tipo de fissura nas classes  $< 20$  e  $\geq 40$  anos para a idade paterna e  $< 20$ ,  $\geq 35$ , 35-39 e  $\geq 40$  anos para a idade materna, seguindo os critérios de classificação dos artigos selecionados. As faixas etárias de 20 a 24 anos e 25 a 29 anos foram utilizadas como categorias de referência para testar a associação entre a idade paterna e a idade materna e a ocorrência de fissuras labiopalatais.

### 5.2.1 Idade paterna

Os dados para avaliação da associação entre a idade paterna precoce ( $< 20$  anos) e a FL/P foram extraídos de um único artigo (POLETTA *et al.*, 2007), que avaliou a referida associação em áreas geográficas distintas da América do Sul. O teste de heterogeneidade mostrou que as localidades avaliadas nos estudos não eram heterogêneas ( $p=0,463$ ). A combinação dos dados pelo método randômico resultou em uma *Odds Ratio* igual a 1,00 (95% IC: 0,79-1,28), não indicando associação estatisticamente significante (Figura 2).

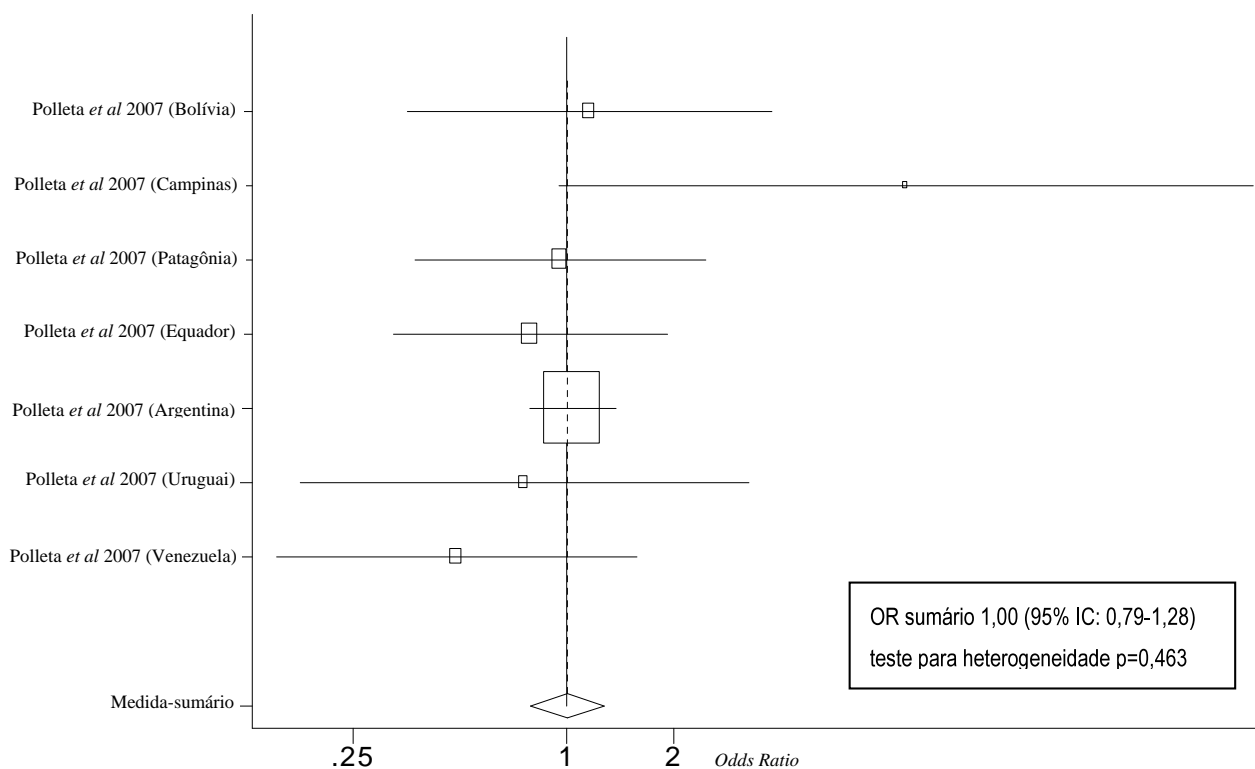


Figura 2. Resultado da meta-análise que avaliou a associação entre idade paterna < 20 anos e a FL/P (método randômico).

A associação entre a idade paterna precoce e a FP foi realizada com os dados extraídos de dois estudos (HARVILLE *et al.*, 2007; POLETTA *et al.*, 2007). O teste de heterogeneidade mostrou que as três localidades avaliadas no estudo de Polleta e colaboradores (2007) e os dados do estudo conduzido por Harville e colaboradores (2007) não eram heterogêneos ( $p=0,170$ ). A combinação dos dados pelo método randômico resultou em uma OR igual a 1,10 (95% IC: 0,61-1,99), não indicando associação estatisticamente significativa (Figura 3).

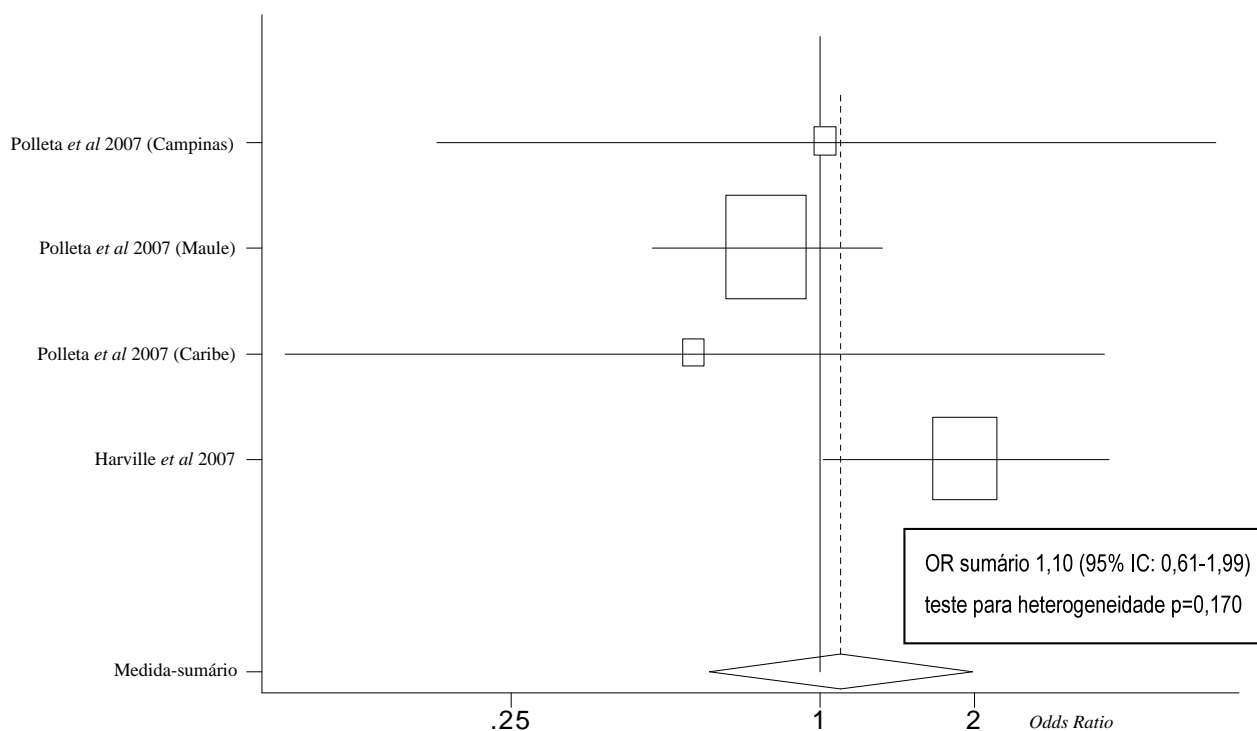


Figura 3. Resultado da meta-análise que avaliou a associação entre idade paterna < 20 anos e a FP (método randômico).

A idade paterna avançada ( $\geq 40$  anos) foi avaliada quanto à sua associação com a FL/P com os dados extraídos de dois artigos (RITTLER, LOPEZ-CAMELO & CASTILLA, 2004; POLETTA *et al.*, 2007). O teste de heterogeneidade mostrou que os dados do estudo de Rittler, Lopez-Camelo e Castilla (2004) para os gêneros masculino e feminino e os dados das sete localidades avaliadas no estudo de Polleta e colaboradores (2007) eram heterogêneos ( $p=0,021$ ). Dessa forma, não foi possível realizar a meta-análise para avaliar essa associação.

Quanto à associação da idade paterna avançada com a FP, os dados extraídos de três artigos (RITTLER, LOPEZ-CAMELO & CASTILLA, 2004; HARVILLE *et al.*, 2007; POLETTA *et al.*, 2007) não se mostraram heterogêneos ( $p=0,057$ ), sendo submetidos à meta-análise. A combinação dos dados pelo método randômico resultou em medida-sumário de 1,41 (95% IC: 0,87-2,29), não indicando associação estatisticamente significativa (Figura 4).

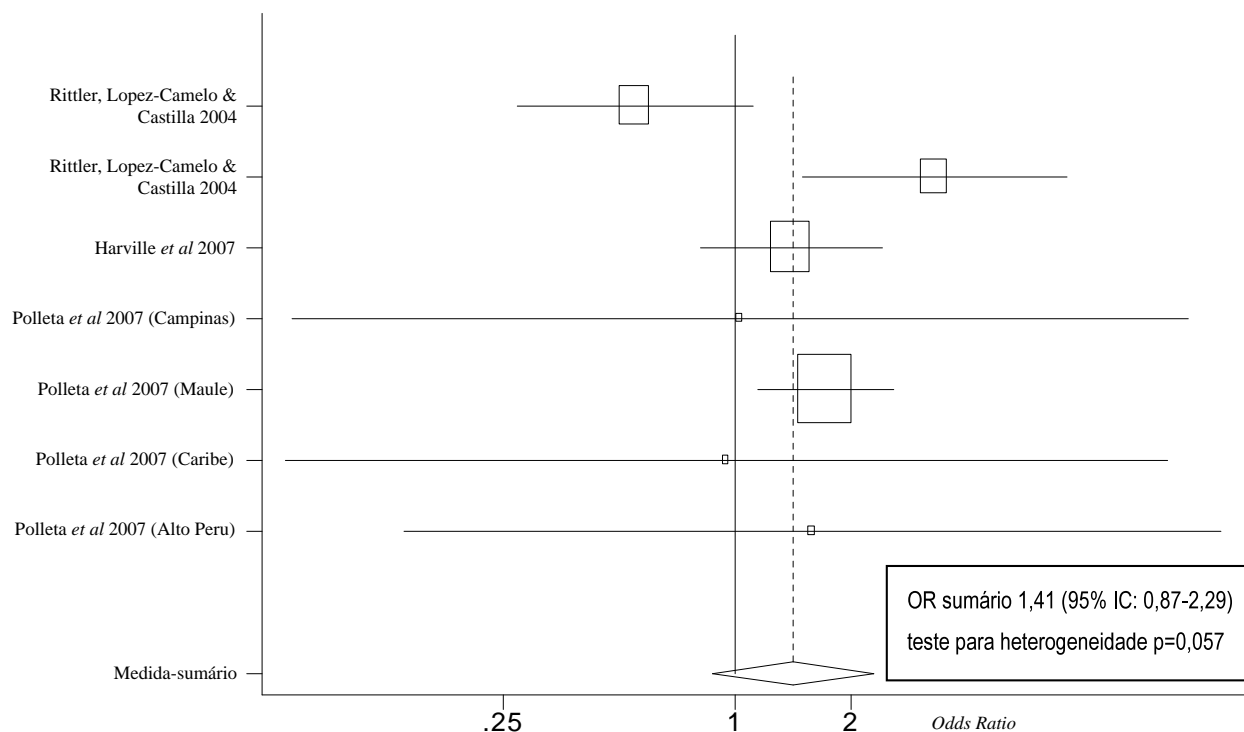


Figura 4. Resultado da meta-análise que avaliou a associação entre idade paterna  $\geq 40$  anos e a FP (método randômico).

### 5.2.2 Idade materna

A avaliação da associação entre a idade materna precoce ( $< 20$  anos) e fissuras labiopalatais foi possível para a FL/P, FL e FP. Para a FL/P utilizaram-se os dados extraídos de dez estudos (SHAW, CROEN & CURRY, 1991; CORNEL *et al.*, 1996; ROBERT, KALLEN & HARRIS, 1996; DEROO, GAUDINO & EDMONDS, 2003; FORRESTER & MERZ, 2004; VALLINO-NAPOLI, RILEY & HALLIDAY, 2004; HASHMI *et al.*, 2005; CHEN *et al.*, 2007; POLETTA *et al.*, 2007; CHEN, HWANG & GUO, 2009). O teste de heterogeneidade mostrou que as sete localidades avaliadas no estudo de Polleta e colaboradores (2007) e os dados dos demais estudos não eram heterogêneos ( $p=0,082$ ). A combinação dos dados pelo método randômico resultou em medida-sumário de 1,09 (95% IC: 0,99-1,20), não indicando associação estatisticamente significativa, apesar desta ser limítrofe (Figura 5).

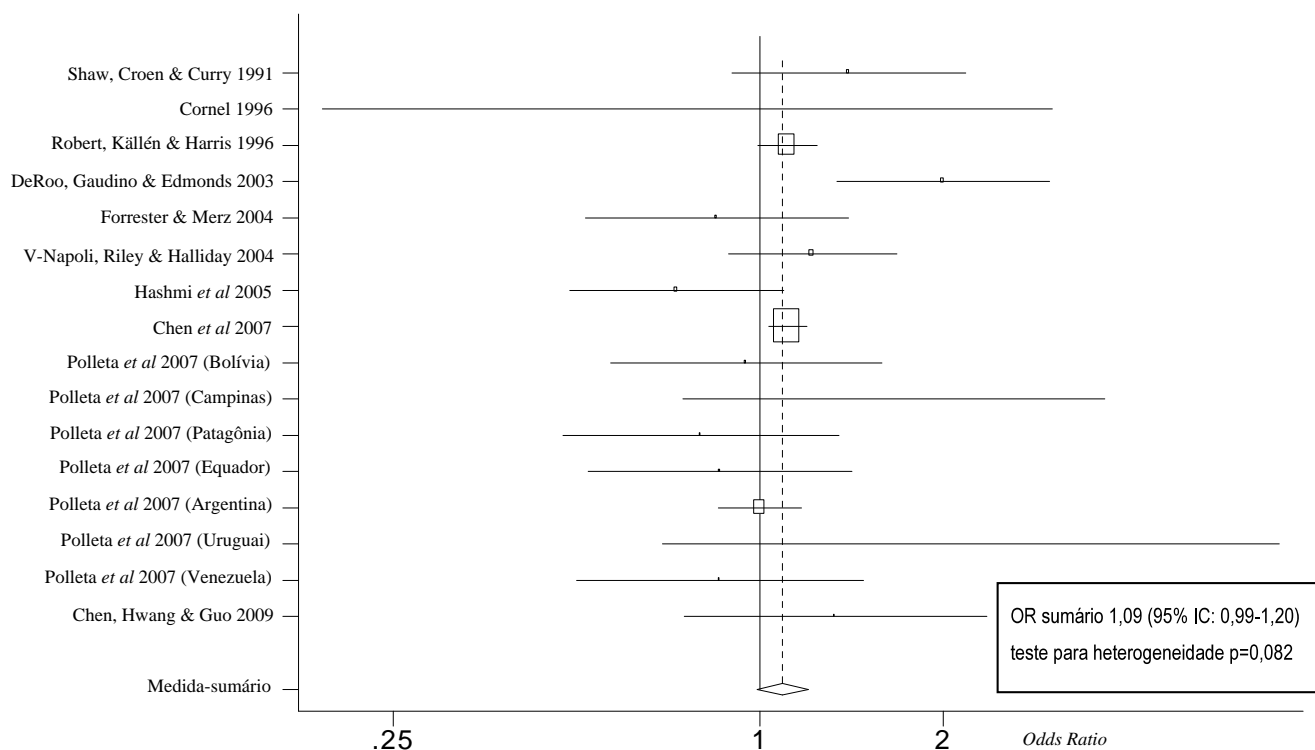


Figura 5. Resultado da meta-análise que avaliou a associação entre idade materna < 20 anos e a FL/P (método randômico).

A associação entre a idade materna precoce (< 20 anos) e a FL foi realizada com os dados extraídos de três artigos (ROBERT, KALLEN & HARRIS, 1996; VALLINO-NAPOLI, RILEY & HALLIDAY, 2004; GENISCA *et al.*, 2009). O teste de heterogeneidade mostrou que os dados dos estudos não eram heterogêneos ( $p=0,746$ ). A combinação dos dados pelo método randômico resultou em medida-sumário de 1,10 (95% IC: 0,95-1,25), não indicando associação estatisticamente significativa (Figura 6).

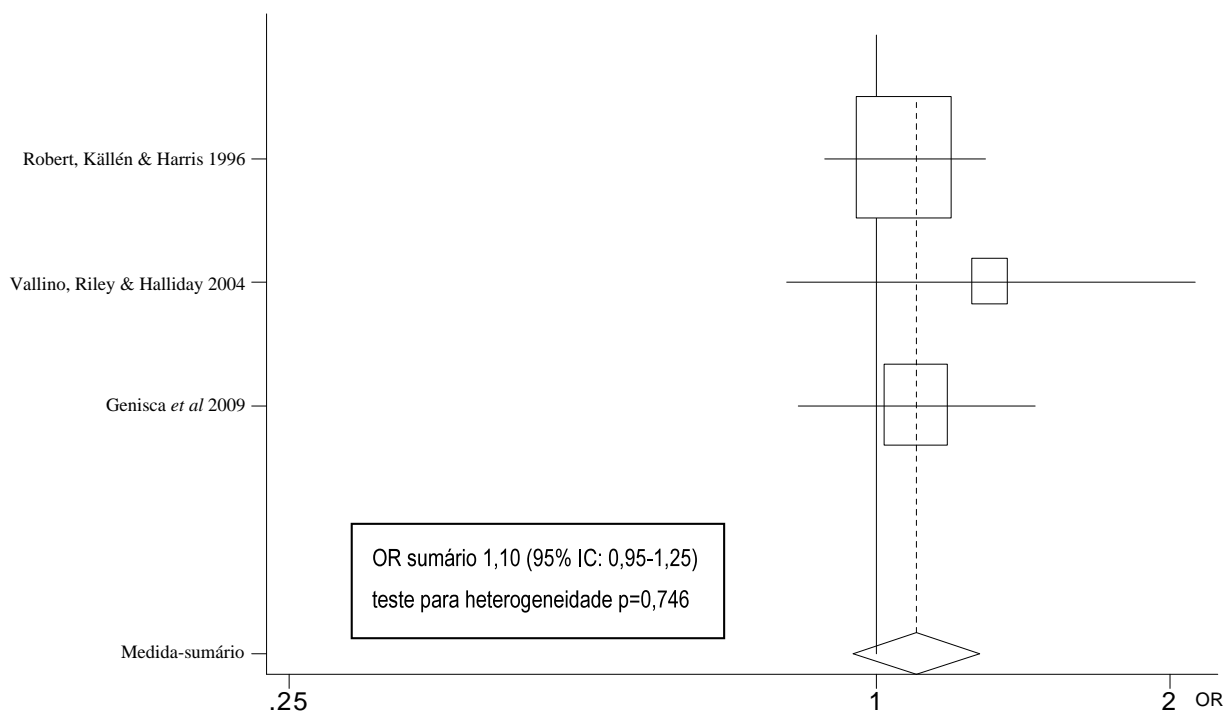


Figura 6. Resultado da meta-análise que avaliou a associação entre idade materna < 20 anos e a FL (método randômico).

Para a FP, a associação com a idade materna precoce foi mensurada com os dados extraídos de dez artigos (SHAW, CROEN & CURRY, 1991; ROBERT, KALLEN & HARRIS, 1996; DEROO, GAUDINO & EDMONDS, 2003; FORRESTER & MERZ, 2004; VALLINO-NAPOLI, RILEY & HALLIDAY, 2004; HASHMI *et al.*, 2005; HARVILLE *et al.*, 2007; POLETTA *et al.*, 2007; CHEN, HWANG & GUO, 2009; GENISCA *et al.*, 2009). O teste de heterogeneidade mostrou que os dados dos estudos não eram heterogêneos ( $p=0,418$ ). A combinação dos dados pelo método randômico resultou em medida-sumário de 1,02 (95% IC: 0,91-1,14), não indicando associação estatisticamente significativa (Figura 7).

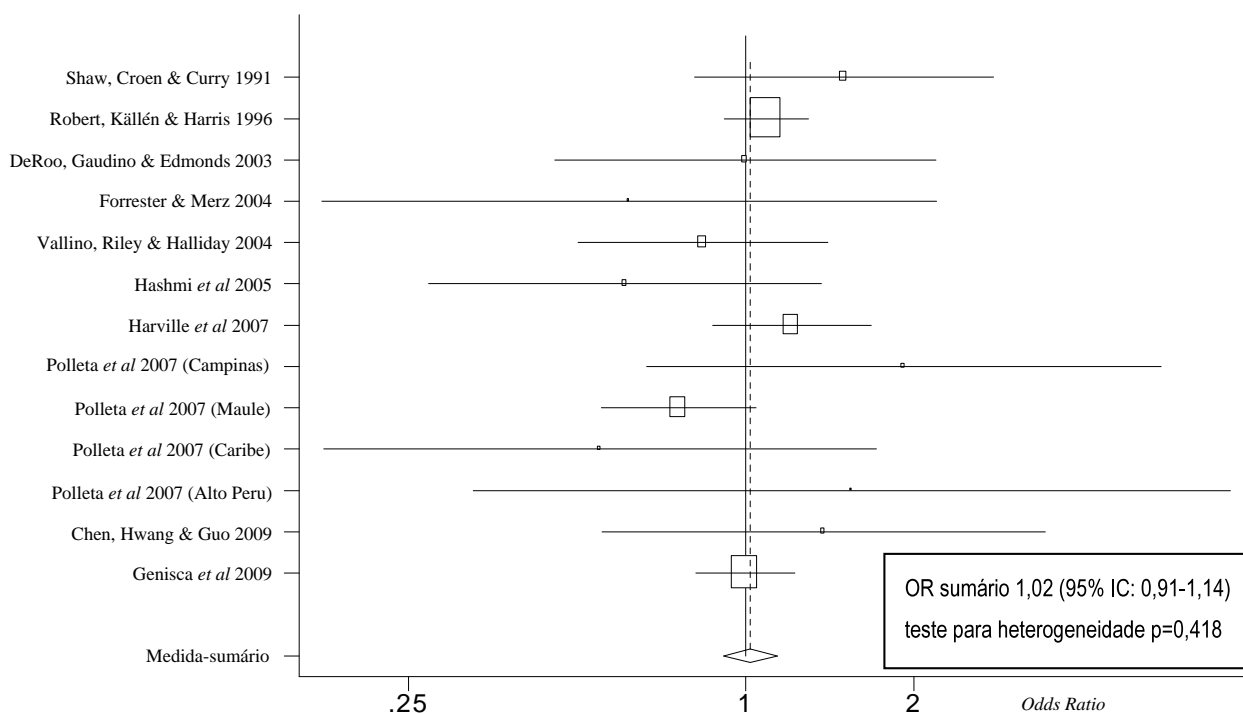


Figura 7. Resultado da meta-análise que avaliou a associação entre idade materna < 20 anos e a FP (método randômico).

A idade materna avançada foi avaliada em três grupos:  $\geq 35$ , 35-39 e  $\geq 40$  anos. A avaliação da associação entre a idade materna  $\geq 35$  anos e a FL/P envolveu os dados extraídos de dois estudos (HASHMI *et al.*, 2005; POLETTA *et al.*, 2007). O teste de heterogeneidade mostrou que as sete localidades avaliadas no estudo de Polleta e colaboradores (2007) e os dados do estudo conduzido por Hashmi e colaboradores (2005) não eram heterogêneos ( $p=0,054$ ). A combinação dos dados pelo método randômico resultou em medida-sumário de 1,00 (95% IC: 0,77-1,31), não indicando associação estatisticamente significativa (Figura 8).

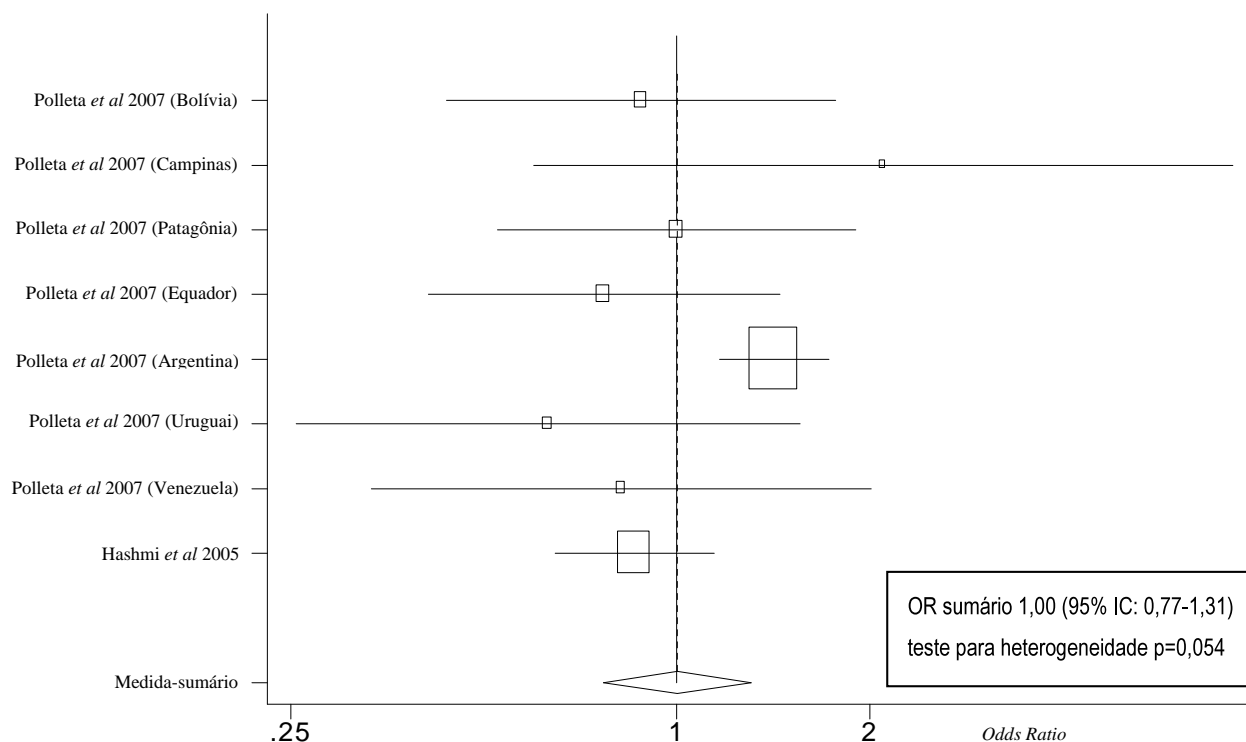


Figura 8. Resultado da meta-análise que avaliou a associação entre idade materna  $\geq 35$  anos e a FL/P (método randômico).

A associação entre a idade materna na faixa etária de 35-39 anos e a FL/P foi avaliada com os dados extraídos de seis estudos (SHAW, CROEN & CURRY, 1991; ROBERT, KALLEN & HARRIS, 1996; DEROO, GAUDINO & EDMONDS, 2003; FORRESTER & MERZ, 2004; VALLINO-NAPOLI, RILEY & HALLIDAY, 2004; CHEN, HWANG & GUO, 2009). O teste de heterogeneidade mostrou que os seis estudos selecionados eram heterogêneos ( $p=0,001$ ), portanto, não foi possível realizar a meta-análise para avaliar essa associação.

Para a idade materna  $\geq 40$  anos, a associação com a FL/P foi avaliada com os dados extraídos de sete estudos (SHAW, CROEN & CURRY, 1991; CORNEL *et al.*, 1996; ROBERT, KALLEN & HARRIS, 1996; DEROO, GAUDINO & EDMONDS, 2003; FORRESTER & MERZ, 2004; VALLINO-NAPOLI, RILEY & HALLIDAY, 2004; CHEN, HWANG & GUO, 2009). O teste de heterogeneidade mostrou estudos avaliados não eram heterogêneos ( $p=0,561$ ). A combinação dos dados pelo método randômico resultou em medida-sumário de 1,56 (95% IC: 1,38-1,76), indicando associação estatisticamente significativa (Figura 9).



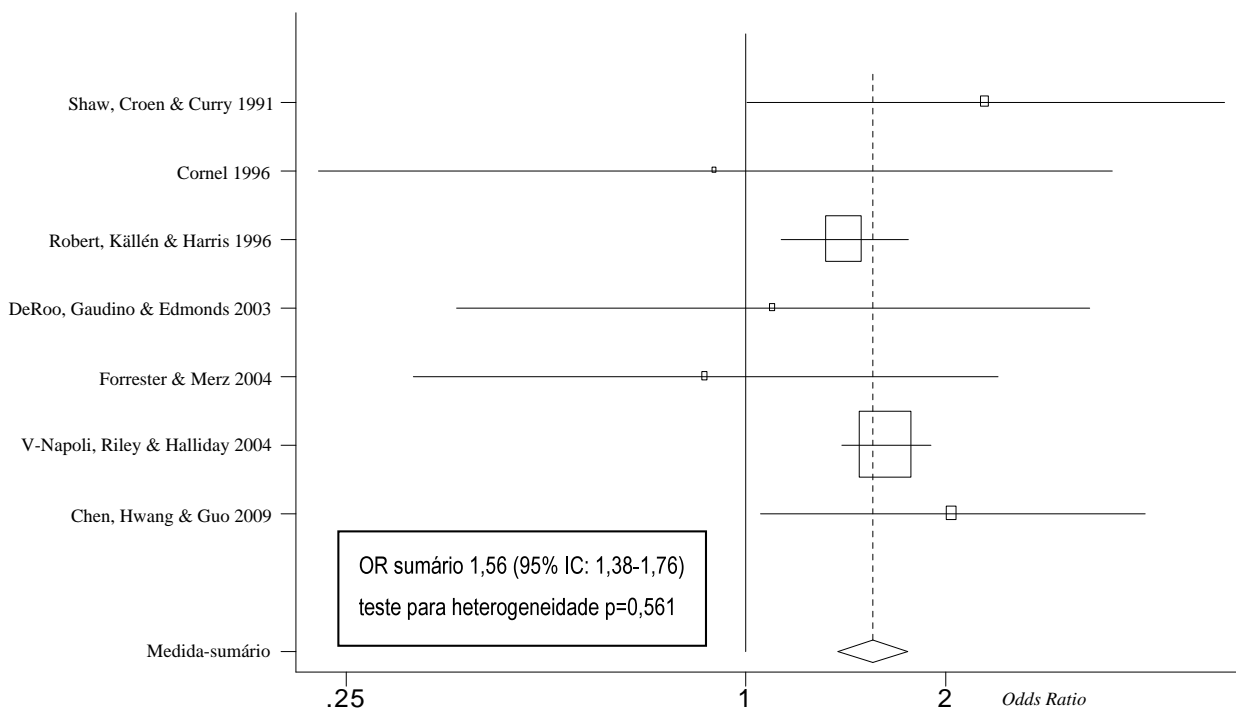


Figura 9. Resultado da meta-análise que avaliou a associação entre idade materna  $\geq 40$  anos e a FL/P (método randômico). A associação encontrada foi estatisticamente significativa.

A associação da idade materna  $\geq 35$  anos e a FP foi avaliada com os dados extraídos de dois estudos (HASHMI *et al.*, 2005; POLETTA *et al.*, 2007). O teste de heterogeneidade mostrou que as quatro localidades avaliadas no estudo de Polleta e colaboradores (2007) e os dados do estudo conduzido por Hashmi e colaboradores (2005) não eram heterogêneos ( $p=0,241$ ). A combinação dos dados pelo método randômico resultou em uma medida-sumário de 1,33 (95% IC: 0,86-2,05), não indicando associação estatisticamente significativa (Figura 10).

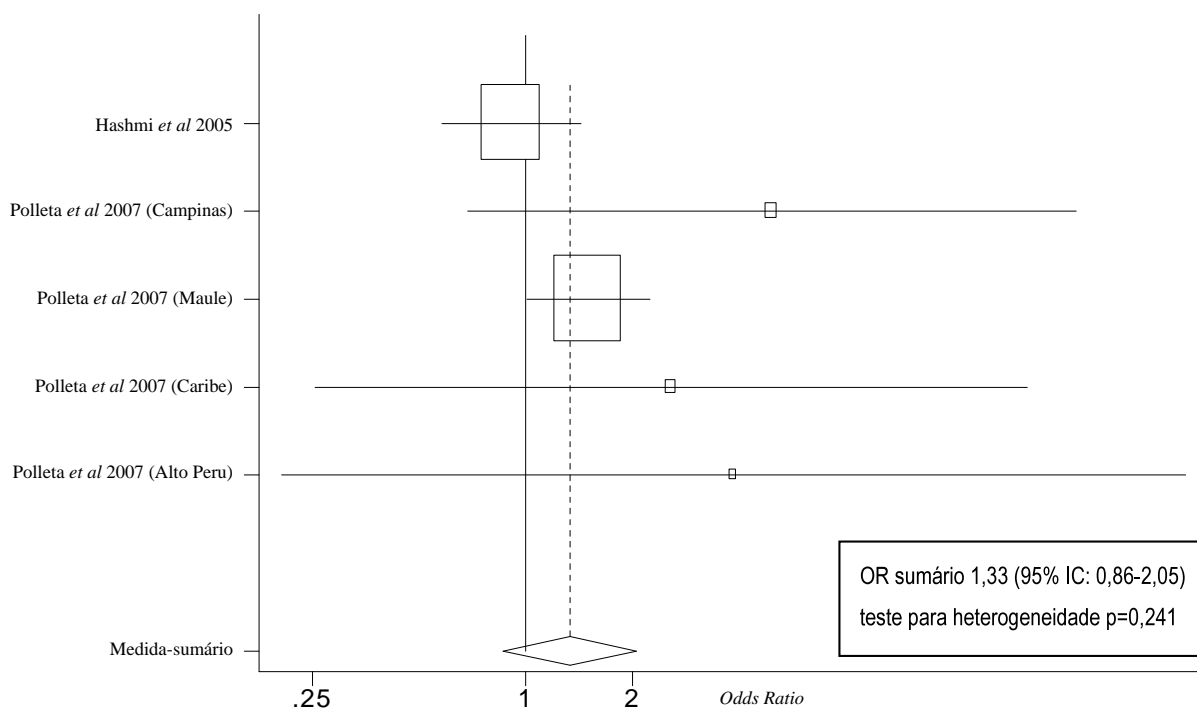


Figura 10. Resultado da meta-análise que avaliou a associação entre idade materna  $\geq 35$  anos e a FP (método randômico).

Para a associação da idade materna na faixa etária de 35-39 anos com a FP foram avaliados os dados extraídos de oito estudos (SHAW, CROEN & CURRY, 1991; ROBERT, KALLEN & HARRIS, 1996; DEROO, GAUDINO & EDMONDS, 2003; FORRESTER & MERZ, 2004; VALLINO-NAPOLI, RILEY & HALLIDAY, 2004; HARVILLE *et al.*, 2007; CHEN, HWANG & GUO, 2009; GENISCA *et al.*, 2009). O teste de heterogeneidade mostrou que os dados dos estudos não eram heterogêneos ( $p=0,951$ ). A combinação dos dados pelo método randômico resultou em medida-sumário de 1,20 (95% IC: 1,09-1,32), indicando associação estatisticamente significativa (Figura 11).

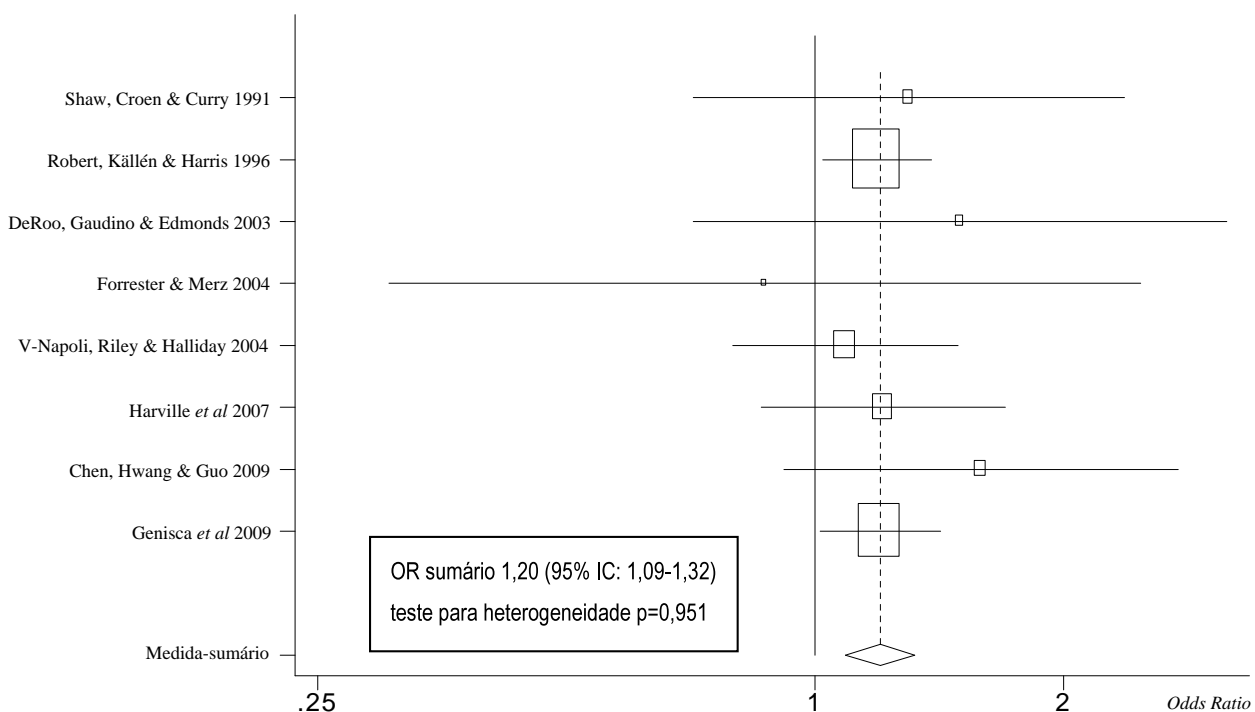


Figura 11. Resultado da meta-análise que avaliou a associação entre idade materna na faixa etária de 35-39 anos e a FP (método randômico). A associação encontrada foi estatisticamente significativa.

A avaliação da associação da idade materna  $\geq 40$  anos com a FP foi realizada com os dados extraídos também dos oito estudos (SHAW, CROEN & CURRY, 1991; ROBERT, KALLEN & HARRIS, 1996; DEROO, GAUDINO & EDMONDS, 2003; FORRESTER & MERZ, 2004; VALLINO-NAPOLI, RILEY & HALLIDAY, 2004; HARVILLE *et al.*, 2007; CHEN, HWANG & GUO, 2009; GENISCA *et al.*, 2009). O teste de heterogeneidade mostrou que os dados dos estudos não eram heterogêneos ( $p=0,844$ ) e a combinação dos dados pelo método randômico resultou em medida-sumário de 1,28 (95% IC: 1,05-1,55), indicando associação estatisticamente significativa (Figura 12).

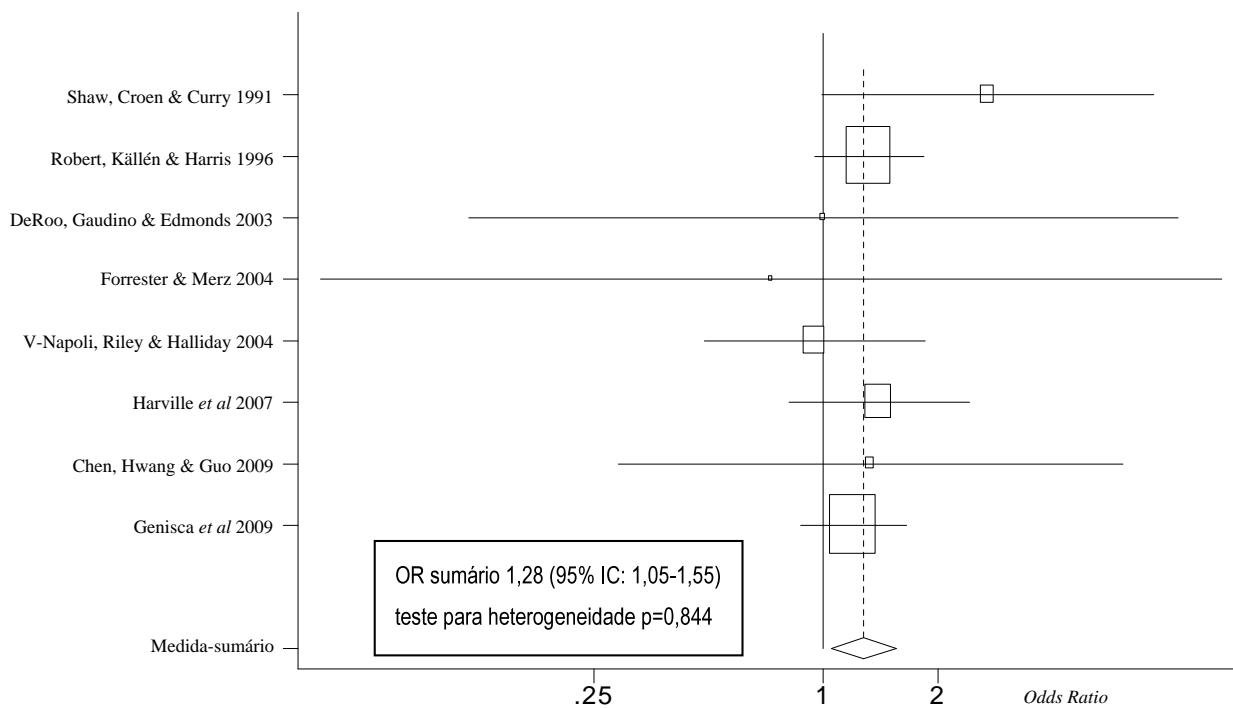


Figura 12. Resultado da meta-análise que avaliou a associação entre idade materna  $\geq 40$  anos e a FP (método randômico). A associação encontrada foi estatisticamente significativa.

## 6 DISCUSSÃO

Pela disponibilidade de uma vasta quantidade de informação, com metodologia e resultados heterogêneos, é essencial que a tomada de decisões seja pautada pelo julgamento eficiente das informações, através da exploração de suas evidências. Nesse sentido, as revisões sistemáticas de estudos observacionais podem fornecer um adequado nível de evidência científica sobre a etiologia de agravos à saúde.

A suposição de que a idade da mãe avançada aumenta o risco para o nascimento de bebês com fissuras labiopalatais é antiga. As possíveis plausibilidades para esta associação podem estar relacionadas a alterações cumulativas nos gametas com o avanço da idade, como resultado de exposições a fatores ambientais ou alterações cromossômicas ainda não identificadas. Outras explicações incluem menor seletividade aos embriões malformados pela senescência uterina e barreira placentária menos resistente a agentes teratogênicos em mulheres mais velhas (HAY & BARBANO, 1972). Ainda, não podem ser descartadas influências de exposições ambientais, medicamentosas e de doenças crônicas, associadas ao avanço da idade (RAJESH *et al.*, 2000; SHAW *et al.*, 2000; CEDERGREN & KÄLLÉN 2005).

Alguns autores, contudo, sugerem que a faixa etária materna não seja considerada um fator meramente biológico que, isoladamente, pode acarretar no aparecimento das malformações congênitas. Nesse contexto, destaca-se participação importante das condições de vida e saúde das gestantes, incluindo as condições prévias de saúde, acesso ao sistema de saúde, nível sócio-econômico e qualidade da assistência obstétrica no pré-natal (AZEVEDO *et al.*, 2002). A ocorrência de fissuras labiopalatais tem sido indicada como mais freqüente nos grupos sociais mais submetidos à privação, indicando a importância dos fatores ambientais e a possibilidade de estratégias de controle. Os fatores que poderiam mediar o impacto do nível socioeconômico na prevalência de fissuras labiopalatais incluem fatores nutricionais, estilo de vida, exposições ocupacionais e ambientais, acesso e uso dos serviços de saúde (VRIJHEID *et al.*, 2000; CLARK *et al.*, 2003; DURNING *et al.*, 2007; YANG *et al.*, 2008).

No presente estudo a análise dos dados extraídos de 11 artigos publicados, dentre os 13 incluídos, possibilitou confirmar a hipótese de que a idade materna avançada é um fator de risco para FL/P e FP. Mulheres com 40 anos ou mais de idade apresentaram uma probabilidade 56% maior de ter um filho com FL/P em relação às faixas etárias intermediárias [OR 1,56 (95% IC:

1,38-1,76)]. Esta associação também foi observada para a ocorrência de FP. A probabilidade de mães com idade entre 35 e 39 anos ter filho com FP foi 20% maior em relação ao estrato etário intermediário [OR 1,20 (95% IC: 1,09-1,32)], enquanto para aquelas com idades de 40 anos ou mais esta probabilidade foi 28% maior [OR 1,28 (95% IC: 1,05-1,55)]. Deve ser destacada a evidência de um gradiente entre o aumento da idade materna e a maior chance de ocorrência de FP. Entretanto, não foram encontradas evidências de associação entre idade materna precoce e da idade paterna precoce e avançada com a ocorrência de fissuras labiopalatais.

Esta é a segunda meta-análise realizada com o objetivo de verificar a associação entre idade materna e a ocorrência de fissuras labiopalatais. O estudo anterior foi publicado em 2002, porém, incluiu artigos publicados até o ano de 1992 (VIEIRA, ORIOLI & MURRAY, 2002). Na condução da presente revisão sistemática, 13 artigos preencheram os critérios de inclusão e puderam ter os dados extraídos para a meta-análise. No entanto, para testar a associação entre idade materna avançada e ocorrência de fissura labiopalatal o número de estudos variou de 5 a 8, de acordo com as categorias de idade da mãe. Apesar do número de artigos incluídos na presente revisão ter sido semelhante à meta-análise anterior, que incluiu oito artigos (publicados entre 1937 e 1992), os estudos avaliados não foram os mesmos. Os resultados reportados também foram diferentes. Na meta-análise anterior não foi encontrada associação entre idade materna e fissura labiopalatal (VIEIRA, ORIOLI & MURRAY, 2002).

Algumas limitações na meta-análise anterior (VIEIRA, ORIOLI & MURRAY, 2002) podem explicar a divergência nos achados. A primeira diz respeito à metodologia empregada, que pode ter gerado um viés de seleção dos estudos. No estudo anterior não foram apresentadas de modo claro as estratégias utilizadas para a seleção dos artigos, bem como o processo de extração dos dados. Além disso, não foi informado o número de revisores envolvidos na seleção dos estudos. Outra característica que pode ter gerado viés de seleção de estudos foi a inclusão somente de artigos de base populacional que consideraram a associação da idade materna com as fissuras labiopalatais e especificaram a frequência dos casos em estratos de idade materna < 20, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39 e  $\geq$  40 anos. Outra limitação foi a não condução da análise de qualidade metodológica dos estudos selecionados.

Na presente revisão, procurou-se seguir critérios metodológicos em todas as etapas do estudo. Além da seleção e da extração dos dados terem sido conduzidas por dois revisores, optou-se por uma estratégia ampla de busca de trabalhos, que contemplou várias bases de dados com

relevância no campo da saúde pública, e adotaram-se critérios de inclusão e exclusão não restritivos.

A avaliação qualitativa de forma sistemática dos estudos selecionados é um importante aspecto positivo deste estudo. O emprego dos critérios propostos pela metodologia STROBE para estudos observacionais permitiu a identificação das características dos estudos e de possíveis falhas metodológicas.

Em relação aos estudos envolvidos nesta revisão, os critérios de inclusão e exclusão dos participantes de cada pesquisa foram apresentados em 48% deles. A não definição desses critérios pode ter causado, em alguns estudos, o viés de seleção. Este tipo de erro pode, por sua vez, ter gerado medidas de associação enviesadas.

Os estudos que incluem indiscriminadamente nascidos vivos, natimortos e abortos não são comparáveis aos que incluem apenas nascidos vivos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002). Já foi demonstrado que o risco de fissuras labiopalatais entre natimortos e abortos é aproximadamente três vezes maior do que em nascidos vivos. Portanto, constituem grupos epidemiologicamente distintos no que diz respeito ao risco de desenvolver fissura labiopalatal e devem, por isso, ser estudados separadamente (VANDERAS, 1987). Nessa revisão, alguns poucos estudos incluíram natimortos juntamente com os nascidos vivos, o que poderia, então, superestimar, a prevalência dos casos. Uma falha metodológica mais grave é a não descrição dos critérios de elegibilidade, como ocorreu em quase metade dos estudos, o que dificulta qualquer consideração sobre os achados para aquela população estudada.

Além disso, uma grande proporção de indivíduos com fissuras labiopalatais apresentam síndromes genéticas ou desenvolvimentais, e é necessário distinguir os indivíduos com fissuras associadas a síndromes ou não ao se conduzir estudos sobre fatores de risco. A evidência disponível sugere que fissuras com malformações associadas, associadas a síndromes e sem malformações associadas são entidades epidemiologicamente diferentes e comportam-se de maneira distinta. Já foi relatado que cerca de metade das FP podem aparecer associadas a síndromes (VANDERAS, 1987; MITCHELL *et al.*, 2002). Por essa razão, a presente revisão não incluiu estudos que apresentavam síndromes ou anomalias associadas.

Aplicar critérios clínicos rigorosos para o diagnóstico de fissuras labiopalatais não sindrômicas assegura a máxima homogeneidade das amostras dos estudos e, assim, aumenta a probabilidade de identificar os fatores que estão associados a essas condições. A identificação

dos casos de fissuras associadas a síndromes será fidedigna se critérios de exclusão apropriados forem considerados. Em geral, a presença de qualquer outra malformação importante ou quaisquer outras características condizentes com o diagnóstico de uma síndrome associada é suficiente para excluir a possibilidade de fissura labiopalatal não sindrômica isolada. Portanto, são necessárias tanto informações sobre a história familiar quanto o exame físico direto, o que pode representar um desafio ao se conduzir pesquisas de base populacional (MITCHELL *et al.*, 2002).

Os fenótipos que compõem o grupo das fissuras labiopalatais devem ser avaliados separadamente. A grande heterogeneidade das classificações utilizadas dificultou a comparabilidade entre os estudos. Aproximadamente um terço dos estudos utilizou a classificação considerada atualmente como a mais adequada: fissura de lábio com ou sem fissura de palato (FL/P) e fissura de palato isolada (FP), já que são malformações etiologicamente distintas, baseado em evidências embriológicas e epidemiológicas (MURRAY, 2002; MITCHELL *et al.*, 2002; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002; LIDRAL, MORENO & BULLARD, 2008). O grupo FL/P envolve a fissura de lábio isolada (FL) e a fissura de lábio com fissura de palato (FLP). A meta-análise foi realizada a partir dos estudos que segregaram as fissuras em subgrupos, os quais foram avaliados separadamente, considerando FL, FL/P e FP, conforme a metodologia empregada em cada estudo incluído. Alguns estudos consideraram as fissuras labiopalatais como um grande grupo, não as dividindo em subgrupos. Uma vez que a literatura aponta a dessemelhança etiológica entre os grupos, sua análise de forma agrupada poderia proporcionar achados equivocados.

Em relação à variável de exposição idade materna, aproximadamente 25% dos trabalhos não a especificaram de forma adequada, apenas citando-a como tendo ou não relação positiva com o desfecho ou inferindo conclusões a partir da idade média dos sujeitos da pesquisa. Além disso, quando houve especificação, a estratificação dessa variável foi diversa, passando a mesma a ficar mais regular nos estudos mais recentes (< 20, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39 e  $\geq$  40 anos). Essa estratificação semelhante permitiu, portanto, a realização da avaliação quantitativa.

Comparativamente à idade materna, o papel da idade paterna como fator de risco para as fissuras labiopalatais tem sido menos estudado. Além disso, observou-se uma diversidade da estratificação da idade paterna, o que dificultou a compilação de dados. Foi encontrada



heterogeneidade na meta-análise que investigou a relação entre idade paterna avançada e o desfecho FL/P.

Uma importante limitação dos estudos selecionados para esta revisão foi a falta de ajuste para os possíveis fatores de confusão. Os fatores de risco para a ocorrência de fissuras labiopalatais conhecidos incluem etnia, status socioeconômico, exposições ocupacionais e ambientais, epilepsia e outras doenças sistêmicas, dieta, tabagismo, uso de álcool, uso de drogas e medicamentos pela mãe durante a gravidez. Possíveis interações com características genéticas também devem ser consideradas, bem como a história de casos familiares, que é um modificador de efeito em potencial (WYSZYNSKI, 2002). A consideração dessas variáveis é particularmente importante quando uma associação positiva é relatada, já que tal associação pode ter sido superestimada pela presença de fatores de confusão em potencial. No presente estudo, foi encontrada associação da idade materna avançada com FL/P e FP, porém, apenas quatro estudos incluídos na meta-análise consideraram potenciais variáveis de confusão, ainda assim de maneira incipiente.

A evidência disponível sugere que a idade materna avançada é um fator de risco para a ocorrência de fissuras labiopalatais. Mais estudos são necessários para confirmar as hipóteses de associação da idade precoce materna e idade paterna (precoce e avançada) com fissuras labiopalatais.

## 6 CONCLUSÕES

- Foi encontrada associação estatisticamente significativa entre a idade materna  $\geq 40$  anos com a FL/P e da idade materna nas faixas etárias de 35-39 anos e  $\geq 40$  anos com a FP, com evidência de um gradiente para a FP;
- Não foi encontrada associação significativa da idade materna  $< 20$  anos e da idade paterna  $< 20$  anos e  $\geq 40$  anos com as fissuras labiopalatais.

## REFERÊNCIAS

- ABERG, A.; WESTBOMB, L.; KÄLLÉN, B. Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes. **Early Hum Dev**, v.61, n.2, p.85-95, Mar 2001.
- ABRAMOWICZ, S. et al. Demographic and prenatal factors of patients with cleft lip and cleft palate. A pilot study. **J Am Dent Assoc**, v.134, n.10, p.1371-6, Oct 2003.
- 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, Jul-Ago 1994.
- AL-BALKHI, K.M. The distribution and classification of clefts in patients attending a cleft lip and palate clinic in Riyadh, Saudi Arabia. **Saudi Med J**, v.29, n.5, p.739-742, 2008.
- AL TALABANI, J.; SHUBBAR, A.I.; MUSTAFA, K.E. Major congenital malformations in United Arab Emirates (UAE): need for genetic counselling. **Ann Hum Genet**, v.62, p.411-8, Sep 1998.
- AZAZ, B.; KOYOUUMDJISKY-KAYE, E. Incidence of clefts in Israel. **Cleft Palate J**, v.4, p.227-33, Jul 1967.
- AZEVEDO, G.D. et al. Efeito da Idade Materna sobre os Resultados Perinatais. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v.24, n.3, p.181-185, Mai 2002.
- BADOVINAC, R.L. et al. Folic acid-containing supplement consumption during pregnancy and risk for oral clefts: a meta-analysis. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol**, v.79, n.1, p.8-15, Jan 2007.
- BAIRD, P.A.; SADOVNICK, A.D.; YEE, I.M. Maternal age and oral cleft malformations: data from a population-based series of 576,815 consecutive livebirths. **Teratology**, v.49, n.6, p.448-451, Jun 1994.
- BALGIR, R.S. Parental age and incidence of cleft lip and cleft palate anomalies. **Acta Anthropogenet**, v.8, n.3-4, p.231-5, 1984.
- BARDANOUE, V.T. Cleft palate in Montana: a 10-year report. **Cleft Palate J**, v.6, p.213-20, Jul 1969.

BARDHAN, A. A short note on the birth order, parental age and the incidence of oral clefts. **Acta Genet Med Gemellol**, v.16, n.1, p.101-5, Jan 1967.

BARONEZA, J.E. et al. Epidemiologic data of cleft lip and palate bearers from a specialized institution of Londrina, Parana State. **Acta Scientiarum - Health Sciences**, v.25, n.1, p.31-35, Jan 2005.

BEATY, T.H. et al. A case-control study of nonsyndromic oral clefts in Maryland. **Ann Epidemiol**, v.11, n.6, p.434-442, Aug 2001.

BECKMAN, L.; NORDSTROM, M. Population studies in northern Sweden. VIII. Frequencies of congenital malformations by region, time, sex and maternal age. **Hereditas**, v.84, n.1, p.35-40, 1976.

BEDER, O.E. et al. Factors associated with congenital cleft lip and cleft palate in the Pacific northwest. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v.9, n.12, p.1267-1273, 1956.

BENDER, P.L. Genetics of cleft lip and palate. **J Pediatr Nurs**, v.15, n.4, p.242-249, Aug 2000.

BIANCHI, F. et al. Congenital malformations and maternal occupation: A registry-based case-control study. **Occup Environ Med**, v.54, n.4, p.223-228, Apr 1997.

BILLE, C. et al. Parent's age and the risk of oral clefts. **Epidemiology**, v.16, n.3, p.311-316, May 2005.

BILLE, C. et al. Oral clefts and life style factors – a case-cohort study based on prospective Danish data. **Eur J Epidemiol**, v.22, n.3, p.173-181, Mar 2007.

BLANCO-DAVILA, F. Incidence of cleft lip and palate in the northeast of Mexico: a 10-year study. **J Craniofac Surg**, v.14, n.4, p.533-7, Jul 2003.

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, n.1, p.8-15, Feb 1982.

BORÇBAKAN, C. An analysis of 1000 cases of cleft lip and palate in Turkey. **Cleft Palate J**, v.6, p.210-2, Jul 1969.

BOTTO, L.D. et al. Maternal fever, multivitamin use, and selected birth defects: evidence of interaction? **Epidemiology**, v.13, n.4, p.485-488, Jul 2002.

- BRENDER, J.D. et al. Maternal residential proximity to waste sites and industrial facilities and oral clefts in offspring. **J Occup Environ Med**, v.48, n.6, p.565-572, 2006.
- CALZOLARI, E. et al. Epidemiological and genetic study of 200 cases of oral cleft in the Emilia Romagna region of northern Italy. **Teratology**, v.38, n.6, p.559-564, Dec 1988.
- CALZOLARI, E. et al. Epidemiology of cleft palate in Europe: implications for genetic research. **Cleft Palate Craniofac J**, v.41, n.3, p.244-9, May 2004.
- CARMICHAEL, S.L.; SHAW, G.M. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. **Am J Med Genet**, v.86, n.3, p.242-244, Set 1999.
- CARMICHAEL, S.L. et al. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. **Am J Obstet Gynecol**, v.197, n.6, p.585.e1-585.e7, Dec 2007.
- CEDERGREN, M.; KÄLLÉN, B. Maternal obesity and the risk for orofacial clefts in the offspring. **Cleft Palate Craniofac J**, v.42, n.4, p.367-371, Jul 2005.
- CHAPMAN, C.J. Ethnic differences in the incidence of cleft lip and/or cleft palate in Auckland, 1960-1976. **N Z Med J**, v.96, n.731, p.327-9, Mai 1983.
- CHEN, B.Y.; HWANG, B.F.; GUO, Y.L. Epidemiology of congenital anomalies in a population-based birth registry in Taiwan, 2002. **J Formos Med Assoc**, v.108, n.6, p.460-8, Jun 2009.
- CHEN, X.-K. et al. Teenage pregnancy and congenital anomalies: Which system is vulnerable? **Hum Reprod**, v.22, n.6, p.1730-1735, 2007.
- CHENEVIX-TRENCH, G. et al. Cleft lip with or with or without cleft palate: associations with transforming growth factor alpha and retinoic acid receptor loci. **Am J Hum Genet**, v.51, n.6, p.1377-1385, Dec 1992.
- CHI, C.C. et al. Safety of topical corticosteroids in pregnancy. **Cochrane Database Syst Rev**, 2009, v.3. Art. No.: CD007346. DOI: 10.1002/14651858.CD007346. pub2.
- CHI, S.C. Cleft lip and cleft palate in New South Wales. **Aust Dent J**, v.19, n.2, p.111-7, Apr 1974.
- CHI, S.; GODFREY, K. Cleft lip and cleft palate in New South Wales. **Med J Aust**, v.2, n.25, p.1172-6, Dec 1970.

CHING, G.H.S.; CHUNG, C.S. A genetic study of cleft lip and palate in Hawaii. I. Interracial crosses. **Am J Hum Genet**, v.26, p.162-176, 1974.

CHOUDHURY, A.R. et al. Study of 1,26,266 consecutive births for major congenital defects. **Indian J Pediatr**, v.56, n.4, p.493-9, Jul-Aug 1989.

CHRISTENSEN, K.; FOGH-ANDERSEN, P. Cleft lip (+/- cleft palate) in Danish twins, 1970-1990. **Am J Med Genet**, v.47, n.6, p.910-916, Nov 1993.

CHRISTENSEN, K. et al. Long term follow up study of survival associated with cleft lip and palate at birth. **BMJ**, v.328, n.7453, p.1405-1406, Jun 2004.

CHUANGSUWANICH, A. Epidemiology of cleft lip and palate in Thailand. **Ann Plast Surg**, v.41, n.1, p.8-10, Jul 1998.

CHUNG, C.S.; MYRIANTHOPOULOS, N.C. Factors affecting risks of congenital malformations. I. Analysis of epidemiologic factors in congenital malformations. Report from the Collaborative Perinatal Project. **Birth Defects Orig Artic Ser**, v.11, n.10, p.1-22, 1975.

CHUNG, K.C. et al. Maternal cigarette smoking during pregnancy and the risk of having a child with cleft lip/palate. **Plast Reconstr Surg**, v.105, n.2, p.485-491, Feb 2000.

CLARK, J.D. et al. Socioeconomic Status and Orofacial Clefts in Scotland, 1989 to 1998. **Cleft Palate Craniofac J**, v.40, n.5, p.481-5, Sep 2003.

COOK D.J.; MULROW, C.D.; HAYNES, R.B. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. **Ann Intern Med**. v.126, n.5, p.376-380, Mar 1997.

COOK, D.J.; SACKETT, D.L.; SPITZER, W.O. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam Consultation on Meta-Analysis. **J Clin Epidemiol**. v.48, n.1, p.167-171, Jan 1995.

COOPER, M.E. et al Descriptive epidemiology of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in Shanghai, China, from 1980 to 1989. **Cleft Palate Craniofac J**, v.37, n.3, p.274-80, May 2000.

CORDEIRO, A.M. et al. Revisão sistemática: uma revisão narrativa. **Rev Col Bras Cir**, v.34, n.6, p.428-431, Nov-Dez 2007.

CORDIER, S. et al. Congenital malformations and maternal occupational exposure to glycol ethers. **Epidemiology**, v.8, n.4, p.355-362, Jul 1997.

CORDIER, S. et al. Maternal occupational exposure and congenital malformations. **Scand J Work Environ Health**, v.18, n.1, p.11-17, Feb 1992.

CORNEL, M.C. et al. Population-based birth-defect and risk-factor surveillance: Data from the northern Netherlands. **Int J Risk Saf Med**, v.8, n.3, p.197-209, 1996.

CORNEL, M.C. et al. Some epidemiological data on oral clefts in the northern Netherlands, 1981-1988. **J Craniomaxillofac Surg**, v.20, n.4, p. 147-152, May-Jun 1992.

COSTA, A.J.L.; NADANOVSKY, P. Desenhos de estudos epidemiológicos. *In.*: COSTA LUIZ, R.R.; COSTA, A.J.L.; NADANOVSKY, P. **Epidemiologia e bioestatística na pesquisa odontológica**, São Paulo, Ed. Atheneu, p.215-243, 2005.

CROEN, L.A. et al. Racial and ethnic variations in the prevalence of orofacial clefts in California, 1983-1992. **Am J Med Genet**, v.79, n.1, p.42-47, Ago 1998.

COUTINHO, E. Revisão sistemática e meta-análise em odontologia. *In.*: COSTA LUIZ, R.R.; COSTA, A.J.L.; NADANOVSKY, P. **Epidemiologia e bioestatística na pesquisa odontológica**, São Paulo, Ed. Atheneu, p.397-403, 2005.

CZEIZEL, A. Maternal mortality, fetal death, congenital anomalies and infant mortality at an advanced maternal age. **Maturitas**, suppl 1, p.73-81, 1988.

CZEIZEL, A.; TUSNADI, G. An epidemiologic study of cleft lip with or without cleft palate and posterior cleft palate in Hungary. **Hum Hered**, v.21, n.1, p.17-38, 1971.

DAI, L. et al. Time trends in oral clefts in Chinese newborns: Data from the Chinese National Birth Defects Monitoring Network. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol**, Published Online, Aug 18, 2009.

DEROO, L.A. et al. First-trimester maternal alcohol consumption and the risk of infant oral clefts in Norway: a population-based case-control study. **Am J Epidemiol**, v.168, n.6, p.638-646, Sep 2008.

DEROO, L.A.; GAUDINO, J.A.; EDMONDS, L.D. Orofacial cleft malformations: associations with maternal and infant characteristics in Washington State. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol**, v.67, n.9, p.637-42, Sep 2003.

DODÉ, C. et al. Novel FGFR1 sequence variants in Kallmann syndrome, and genetic evidence that the FGFR1c isoform is required in olfactory bulb and palate morphogenesis. **Hum Mutat**, v.28, n.1, p.97-98, Jan 2007.

DOLOVICH, L.R. et al. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral clefts: Meta-analysis of cohort and case-control studies. **BMJ**, v.317, n.7162, p.839-843, Set 1998.

DONAHUE, R.F. Birth variables and the incidence of cleft palate: Part I. **Cleft Palate J**, v.36, p.282-90, Jul 1965.

DONKOR, P.; PLANGE-RHULE, G.; AMPONSAH, E.K. A prospective survey of patients with cleft lip and palate in Kumasi. **West Afr J Med**, v.26, n.1, p.14-6, Jan-Mar 2007.

DURNING, P. et al. The Relationship Between Orofacial Clefts and Material Deprivation in Wales. **Cleft Palate Craniofac J**, v.44, n.2, p.203-7, Mar 2007.

ELAHI, M.M. Epidemiology of cleft lip and cleft palate in Pakistan. **Plast Reconstr Surg**, v.113, n.6, p.1548-55, May 2004.

ELWOOD, P. The first randomized trial of aspirin for heart attack and the advent of systematic overviews of trials. **The James Lind Library** ([www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)). 2004. Accessed Sunday 7 February 2010.

EMANUEL, I. et al. The incidence of congenital malformations in a Chinese population: the Taipei collaborative study. **Teratology**, v.5, n.2, p.159-69, Apr 1972.

EMANUEL, I. et al. The further epidemiological differentiation of cleft lip and palate: a population study of clefts in King County, Washington, 1956-1965. **Teratology**, v.7, n.3, p.271-81, Jun 1973.

FARKAS, L.G.; FEIGLOVÁ, B.; KLÁSKOVÁ, O. Several data of the analysis of 1,000 etiopathological questionnaires in patients with cleft lips and palates. **Panminerva Med**, v.11, n.1, p.59-63, Jan-Feb 1969.

FINNELL, R.H. et al. Gene-nutrient interactions: importance of folates and retinoids during early embryogenesis. **Toxicol Appl Pharmacol**, v.198, n.2, p.75-85, Jul 2004.

FOGH-ANDERSEN, P. Epidemiology and etiology of clefts. **Birth Defects Orig Artic Ser**, v.7, n.7, p.50-3, Jun 1971.



FOGH-ANDERSEN, P. Inheritance of harelip and cleft palate. Copenhagen, Musksgaard, 1942; citado por BENDER, P.L. Genetics of Cleft Lip and Palate. **J Pediatr Nurs**, v.15, n.4, p.242-249, Aug 2000.

FORRESTER, M.B.; MERZ, R.D. Descriptive epidemiology of oral clefts in a multiethnic population, Hawaii, 1986-2000. **Cleft Palate Craniofac J**, v.41, n.6, p.622-8, Nov 2004.

GARCIA, A.M.; FLETCHER, T. Maternal occupation in the leather industry and selected congenital malformations. **Occup Environ Med**, v.55, n.4, p.284-286, Apr 1998.

GARLANTÉZEC, R. et al. Maternal occupational exposure to solvents and congenital malformations: a prospective study in the general population. **Occup Environ Med**, v.66, n.7, p.456-463, Jul 2009.

GENISCA, A.E. et al. Orofacial clefts in the National Birth Defects Prevention Study, 1997-2004. **Am J Med Genet A**, v.149A, n.6, p.1149-1158, Jun 2009.

GLASS, G.V. Primary, secondary and meta-analysis of research. **Educational research**, v.5, n.10, p.3-8, Nov 1976.

GOH, Y.I. et al. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. **J Obstet Gynaecol Can**, v.28, n.8, p.680-689, Aug 2006.

GONZÁLEZ, B.S. et al. Oral clefts: a retrospective study of prevalence and predisposal factors in the State of Mexico. **J Oral Sci**, v.50, n.2, p.123-129, Jun 2008.

GORDON, H. et al. Cleft lip palate in Cape Town. **S Afr Med J**, v.43, n.41, p.1267-8, Oct 1969.

GREWAL, J. Maternal periconceptional smoking and alcohol consumption and risk for select congenital anomalies. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol**, v.82, n.7, p.519-526, Jul 2008.

HALEVI, H.S. Congenital malformations in Israel. **Br J Prev Soc Med**, v.21, n.2, p.66-77, Apr 1967.

HARLAP, S. et al. Congenital malformations in the Jerusalem perinatal study. An overview with special reference to maternal origin. **Isr J Med Sci**, v.7, n.12, p.1520-8, Dec 1971.

HARTSFIELD JR., J.K. et al. Analysis of the EPHX1 113 polymorphism and GSTM1 homozygous null polymorphism and oral clefting associated with maternal smoking. **Am J Med Genet**. v.102, n.1, p.21-24, Jul 2001.

- HARVILLE, E.W. et al. Epidemiology of cleft palate alone and cleft palate with accompanying defects. **Eur J Epidemiol**, v.22, n.6, p.389-395, Jun 2007.
- HASHMI, S.S. et al. Prevalence of nonsyndromic oral clefts in Texas: 1995-1999. **Am J Med Genet A**, v.134, n.4, p.368-72, May 2005.
- HAY, S. Incidence of clefts and parental age. **Cleft Palate J**, v.4, p.205-13, Jul 1967.
- HAY, S. Incidence of selected congenital malformations in Iowa. **Am J Epidemiol**, v.94, n.6, p.572-84, Dec 1971.
- HAY, S.; BARBANO, H. Independent effects of maternal age and birth order on the incidence of selected congenital malformations. **Teratology**, v.6, n.3, p.271-9, Dec 1972.
- HIGGINS, T.A.; O'BRIEN, N.G. Cleft lip and palate in the newborn. **Ir Med J**, v.67, n.21, p.559-61, Nov 1974.
- HSIEH, T.T. et al. Congenital malformation in newborns. Analysis of 501 cases. **Changeng Yi Xue Za Zhi**, v.18, n.1, p.14-9, Mar 1995.
- HWANG, B.F.; JAAKKOLA, J.J. Water chlorination and birth defects: a systematic review and meta-analysis. **Arch Environ Health**, v.58, n.2, p.83-91, Feb 2003.
- IBGE. **Indicadores sociodemográficos e de saúde no Brasil**. Série Estudos e Pesquisas - informação demográfica e socioeconômica número 25, Rio de Janeiro, 2009. Disponível online: [http://www1.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/indic\\_sociosaude/2009/default.shtm](http://www1.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/indic_sociosaude/2009/default.shtm).
- JAMILIAN, A.; NAYERI, F.; BABAYAN, A. Incidence of cleft lip and palate in Tehran. **J Indian Soc Pedod Prev Dent**, v.25, n.4, p.174-6, Oct-Dec 2007.
- JARURATANASIRIKUL, S. et al. Cleft lip and/or palate: 10 years experience at a pediatric cleft center in Southern Thailand. **Cleft Palate Craniofac J**, v.45, n.6, p.597-602, Nov 2008.
- JOHNSON, C.Y.; LITTLE, J. Folate intake, markers of folate status and oral clefts: is the evidence converging? **Int J Epidemiol**, v.37, n.5, p.1041-1058, Oct 2008.
- JUGESSUR A.; MURRAY J.C. Orofacial clefting: recent insights into a complex trait. **Curr Opin Genet Dev**, v.15, n.3, p.270-278, Jun 2005.
- KÄLLÉN, B. Maternal smoking and orofacial clefts. **Cleft Palate Craniofac J**, v.34, n.1, p.11-16, Jan 1997.

- KARBASI, S.A. et al. Prevalence of congenital malformations. **Acta Med Iran**, v.47, n.2, p.149-153, 2009.
- KHOURY, M.J.; Flanders, W.D. Nontraditional epidemiologic approaches in the analysis of gene-environment interaction: case-control studies with no controls! **Am J Epidemiol**, v.144, n.3, p.207-13, Aug 1996.
- LECK, I. The etiology of human malformations: insights from epidemiology. **Teratology**, v.5, n.3, p.303-14, Jun 1972.
- LEITE, I.C.G.; KOIFMAN, S. Oral clefts, consanguinity, parental tobacco and alcohol use: a case-control study in Rio de Janeiro, Brazil. **Braz Oral Res**, v.23, n.1, p.31-37, Jan-Mar 2009.
- LEITE, I.C.G.; PAUMGARTTEN, F.J.R.; KOIFMAN, S. Chemical exposure during pregnancy and oral clefts in newborns. **Cad Saúde Pública**, v.18, n.1, p.17-31, jan-fev 2002.
- LI, Z. et al. High prevalence of orofacial clefts in Shanxi Province in northern China, 2003-2004. **Am J Med Genet A**, v.146A, n.20, p.2637-43, Out 2008.
- LI, Y. et al. Analysis of the birth defects among 61 272 live born infants in Beijing. **Beijing Da Xue Xue Bao**, v.41, n.4, p.414-7, Aug 2009.
- LIDRAL, A.C. et al. Association of MSX1 and TGF $\beta$ 3 with nonsyndromic clefting in humans. **Am J Hum Genet**, v.63, n.2, p.557-568, Ago 1998.
- LIDRAL, A.C.; MORENO, L.M.; BULLARD, S.A. Genetic Factors and Orofacial Clefting. **Semin Orthod**, v.14, n.2, p.103-114, Jun 2008.
- LIEFF, S. et al. Maternal cigarette smoking during pregnancy and risk of oral clefts in newborns. **Am J Epidemiol**, v.150, n.7, p.683-694, Oct 1999.
- LITTLE, M.A. et al. Smoking and orofacial clefts: a United Kingdom-based case-control study. **Cleft Palate Craniofac J**, v.41, n.4, p.381-386, Jul 2004.
- LITTLE, J.; CARDY, A.; MUNGER, R.G. Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. **Bull World Health Organ**, v.82, n.3, p.213-218, Mar 2004.
- LOFFREDO, L.C.M.; FREITAS, J.A.S.; GRIGOLI, A.A.G. Prevalência de fissuras orais de 1975 a 1994. **Rev Saúde Pública**, v.35, n.6, p.571-575, Nov-Dez 2001.

LOFFREDO, L.C.M. et al. Fissuras lábio-palatais: estudo caso-controle. **Rev Saúde Pública**, v.28, n.3, p.213-217, Jun 1994.

LOPEZ-CAMELO, J.S.; ORIOLI, I.M. Heterogeneous rates for birth defects in Latin America: hints on causality. **Genet Epidemiol**, v.13, n.5, p.469-81, 1996.

LORENTE, C. et al. Maternal occupational risk factors for oral clefts. **Scand J Work Environ Health**, v.26, n.2, p.137-145, Apr 2000.

MACMAHON, B.; MCKEOWN, T. The incidence of harelip and cleft palate related to birth rank and maternal age. **Am J Hum Genet**, v.5, n.2, p.176-83, Jun 1953.

MAGDALENIC-MESTROVIC, M.; BAGATIN, M. An epidemiological study of orofacial clefts in Croatia 1988-1998. **J Craniomaxillofac Surg**, v.33, n.2, p.85-90, 2005.

MARCANO, A.C. et al. TBX22 mutations are a frequent cause of cleft palate. **J Med Genet**, v.41, n.1, p.68-74, Jan 2004.

MARTELLI-JUNIOR, H. et al. Prevalence of nonsyndromic oral clefts in a reference hospital in the state of Minas Gerais, Brazil, between 2000-2005. **Braz Oral Res**, v.21, n.4, p.314-317, 2007.

MARTINELLI, M. C677T variant from at the MTHFR gene and CL/P: a risk factor for mothers? **Am J Med Genet**, v.98, n.4, p.357-360, Feb 2001.

MATALON, S. et al. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. **Reprod Toxicol**, v.16, n.1, p.9-17, Jan-Feb 2002.

MATERNA-KIRYLUK, A. et al. Parental age as a risk factor for isolated congenital malformations in a Polish population. **Paediatr Perinat Epidemiol**, v.23, n.1, p.29-40, Jan 2009.

MATSUNAGA, E.; SHIOTA, K. Search for maternal factors associated with malformed human embryos: A prospective study. **Teratology**, v.21, n.3, p.323-331, 1980.

MENEGOTTO, B.G.; SALZANO, F.M. Epidemiology of oral clefts in a large South American sample. **Cleft Palate Craniofac J**, v.28, n.4, p.373-376, out 1991.

MENG, T. et al. Clinical and epidemiologic studies of nonsyndromic cleft lip and palate in China: Analysis of 4268 cases. **Ann Plast Surg**, v.57, n.3, p.264-269, 2006.

MESKIN, L.H.; PRUZANSKY, S. Epidemiologic relationship of age of parents to type and extent of facial clefts. **Acta Chir Plast**, v.10, n.4, p.249-59, 1968.

MEYER, K.A. et al. Smoking and the risk of oral clefts: exploring the impact of study designs. **Epidemiology**, v.15, n.6, p.671–678, Nov 2004.

MILAN, M. et al. 766 cases of oral cleft in Italy. Data from Emilia Romagna (IMER) and northeast Italy (NEI) registers. **Eur J Epidemiol**, v.10, n.3, p.317-24, Jun 1994.

MITCHELL, L.E. Transforming growth factor  $\alpha$  locus and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: a reappraisal. **Genet Epidemiol**, v.14, n.3, p.231-240, Mai-Jun 1997.

MITCHELL, L.E.; BEATY, T.H.; LIDRAL, A.C. *et al.* Guidelines for the design and analysis of studies on nonsyndromic cleft lip and cleft palate in humans: summary report from a workshop of the International Consortium for Oral Clefts Genetics. **Cleft Palate Craniofac J**, v.39, n.1, p.93-100, Jan 2002.

MITCHELL, L.E. et al. Evaluation of two putative susceptibility loci for oral clefts in the Danish population. **Am J Epidemiol**, v.153, n.10, p.1007-1015, May 2001.

MOHER, D.; SCHULZ, K.F.; ALTMAN, D. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. **JAMA**, v.285, n.15, p.1987-1991, Apr 2001.

MOLLER, P. Cleft lip and cleft palate in Iceland. **Arch Oral Biol**, v.10, n.3, p.407-20, May-Jun 1965.

MONLLEÓ, I.L.; GIL-DA-SILVA-LOPES, V.L. Anomalias craniofaciais: descrição e avaliação das características gerais da atenção no Sistema Único de Saúde. **Cad Saúde Pública**, v.22, n.5, p.913-922, Mai 2006.

MOORE, L.L. et al. A prospective study of the risk of congenital defects associated with maternal obesity and diabetes mellitus. **Epidemiology**, v.11, n.6, p.689-694, Nov 2000.

MOOSEY, P.A. et al.. Cleft lip and palate. **Lancet**. v.374, n.9703, p.1773-1785, Nov 2009.

MULROW, C.D. The medical review article: state of the science. **Ann Intern Med**, v.106, n.3, p.485-488, Mar 1987.

MUNGER, R.G. et al. Maternal alcohol use and risk of orofacial cleft birth defects. **Teratology**, v.54, n.1, p.27-33, Jul 1996.

MURRAY JC. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. **Clin Genet**, v.61, n.4, p.248-256, Apr 2002.

NAGEM FILHO, H.; MORAES, N.; ROCHA, R.G.F. Contribuição para o estudo da prevalência das más formações congênitas lábio-palatais na população escolar de Bauru. **Rev Fac Odontol São Paulo**, v.6, p.111-128, 1968.

NATSUME, N. et al. Maternal risk factors in cleft lip and palate: Case control study. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v.38, n.1, p.23-25, Feb 2000a.

NATSUME, N. et al. Incidence of cleft lip or palate in 303738 Japanese babies born between 1994 and 1995. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v.38, n.6, p.605-607, Dec 2000b.

NGAI, C.W., et al. Are isolated facial cleft lip and palate associated with increased perinatal mortality? A cohort study from the West Midlands Region, 1995-1997. **J Matern Fetal Neonatal Med**, v.17, n.3, p.203-206, Mar 2005.

NIEUWENHUIJSEN, M.J. Chlorination disinfection by-products in drinking water and congenital anomalies: review and meta-analyses. **Environ Health Perspect**, v.117, n.10, p.1486-1493, Oct 2009.

O'ROURKE, K. An historical perspective on meta-analysis: dealing quantitatively with varying study results. **The James Lind Library** ([www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)), 2006. Accessed Sunday 7 February 2010.

OWENS, J.R.; JONES, J.W.; HARRIS, F. Epidemiology of facial clefting. **Arch Dis Child**, v.60, n.6, p.521-4, Jun 1985.

OXMAN, A.D.; COOK, D.J.; GUYATT, G.H. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. **JAMA**, v.272, n.17, p.1367-1371, Nov 1994.

PADRON CASERES, L.; PRYTKOV, A.N. Cleft lip and cleft palate. Population incidence in Moscow. **Genetika**, v.18, n.5, p.844-847, 1982.

PARSONS, P.A. Congenital abnormalities and competition in man and other mammals at different maternal ages. **Nature**, v.198, n.4877, p.316-317, 1963.

PARK-WYLLIE, J. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. **Teratology**, v.62, n.6, p.385-392, Dec 2000.

PEARSON, K. Report on certain enteric fever inoculation statistics. **BMJ**, v.3, p.1243-1246, 1904.

- PERRY, T.B.; FRASER, F.C. Paternal age and congenital cleft lip and cleft palate. **Teratology**, v.6, n.2, p.241-6, Oct 1972.
- POLEDNAK, A.P. Paternal age in relation to selected birth defects. **Hum Biol**, v.48, n.4, p.727-39, Dez 1976.
- POLETTA, F.A. et al. Regional analysis on the occurrence of oral clefts in South America. **Am J Med Genet A**, v.143A, n.24, p.3216-3227, Dec 2007.
- RAJAB, A.; THOMAS, C. Oral clefts in the Sultanate of Oman. **Eur J Plast Surg**, v.24, n.5, p.230-33, 2001.
- RAJESH, P. et al. A clinical profile to assess the potential risk factors for cleft lip and palate. **J Indian Soc Pedod Prev Dent**, v.18, n.4, p.147-50, Dec 2000.
- REEFHUIS, J.; HONEIN, M.A. Maternal age and non-chromosomal birth defects, Atlanta--1968-2000: teenager or thirty-something, who is at risk? **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol**, v.70, n.9, p.572-9, Sep 2004.
- REEFHUIS, J. et al. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. **Hum Reprod**, v.24, n.2, p.360-6, Fev 2009.
- REEFHUIS, J. et al. Birth defect and risk factor surveillance in the northern and southwestern Netherlands. **Community Genet**, v.2, n.2-3, p.97-108, 1999.
- RITTLER, M.; LÓPEZ-CAMELO, J.; CASTILLA, E.E. Sex ratio and associated risk factors for 50 congenital anomaly types: clues for causal heterogeneity. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol**, v.70, n.1, p.13-19, Jan 2004.
- ROBERT, E.; KÄLLÉN, B.; HARRIS, J. The epidemiology of orofacial clefts. 1. Some general epidemiological characteristics. **J Craniofac Genet Dev Biol**, v.16, n.4, p.234-41, Oct-Dec 1996.
- RODRIGUEZ-PINILLA, E.; MARTINEZ-FRIAS, M.L. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: A case-control study. **Teratology**, v.58, n.1, p.2-5, Jul 1998.
- ROMITTI, P. A. et al. Candidate genes for nonsyndromic cleft lip and palate and maternal cigarette smoking and alcohol consumption: evaluation of genotype-environmental interactions from a population-based case-control study of orofacial clefts. **Teratology**, v.59, n.1, p.39-50, Jan 1999.

ROMITTI, P.A. et al. Maternal periconceptional alcohol consumption and risk of orofacial clefts. **Am J Epidemiol**, v.166, n.7, p.775-785, Oct 2007.

ROMITTI, P.A. et al. Meta-analysis: pesticides and orofacial clefts. **Cleft Palate Craniofac J**, v.44, n.4, p.358-365, Jul 2007.

SACKETT, D.L.; ROSENBERG, W.M.C.; GRAY, J.A.M.; RICHARDSON, W.S. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. **BMJ**, v.312, n.7023, p.71-72, Jan 1996.

SAVITZ, D.A.; SCHWINGL, P.J.; KEELS, M.A. Influence of paternal age, smoking, and alcohol consumption on congenital anomalies. **Teratology**, v.44, n.4, p.429-40, Oct 1991.

SAXÉN, L.; KLEMETTI, A. The Finnish register of congenital malformations. **Acta Univ Carol Med**, v.56-57, p.23-30, 1973.

SAXÉN, I. Etiological variables in oral clefts. **Proc Finn Dent Soc**, v.71, sup.3, 1975a.

SAXÉN, I. Epidemiology of cleft lip and palate. An attempt to rule out chance correlations. **Br J Prev Soc Med**, v.29, n.2, p.103-10, Jun 1975b.

SCAPOLI, L.; PALMIERI, M.; MARTINELLI, C. *et al.* Study of the PVRL1 gene in italian nonsyndromic cleft lip patients with or without cleft palate. **Ann Hum Genet**, v.70, n.3, p.410-413, May 2006.

SHAPIRO, S. Meta-analysis/Shmeta-analysis. **Am J Epidemiol**, v.140, n.9, p.771-778, Nov 1994.

SHAW, G.M.; CROEN, L.A.; CURRY, C.J. Isolated cleft malformations: associations with maternal and infant characteristics in a California population. **Teratology**, v.43, n.3, p.225-228, Mar 1991.

SHAW, G.M.; GOLD, E.B. Methodological considerations in the study of parental occupational exposures and congenital malformations in offspring. **Scand J Work Environ Health**, v.14, n.6, p.344-355, Dec 1988.

SHAW, G.M.; LAMMER, E.J. Maternal periconceptional alcohol consumption and risk for orofacial clefts. **J Pediatr**, v.4, n.3, p.298-303, Mar 1999.

SHAW, G.M. et al. Orofacial clefts, parental cigarette smoking and transforming growth factor alpha gene variants. **Am J Hum Genet**, v.58, n.3, p.551-561, Mar 1996.



SHAW, G.M. et al. Infant C677T mutation in MTHFR, maternal periconceptional vitamin use, and cleft lip. **Am J Med Genet**, v.80, n.3, p.196-198, Nov 1998.

SHAW, G.M. et al. Maternal height and prepregnancy body mass index as risk factors for selected congenital anomalies. **Paediatr Perinat Epidemiol**, v.14, n.3, p.234-9, Jul 2000.

SHAW, G. et al. Maternal pesticide exposure from multiple sources and selected congenital anomalies. **Epidemiology**, v.10, n.1, p.60-6, Jan 1999.

SHI, M.; WEHBY, G.L.; MURRAY, J.C. Review on Genetic Variants and Maternal Smoking in the Etiology of Oral Clefts and Other Birth Defects. **Birth Defects Res C Embryo Today**, v.84, n.1, p.16-29, Mar 2008.

SHIELDS, E.D.; BIXLER, D.; FOGH-ANDERSEN, P. Cleft palate: a genetic and epidemiologic investigation. **Clin Genet**, v.20, n.1, p.13-24, Jul 1981.

SILVA FILHO, O.G.; FREITAS, J.A.S.; OKADA, T. Fissuras labiopalatais: diagnóstico e uma filosofia interdisciplinar de tratamento. In: PINTO, V.G. **Saúde Bucal Coletiva**, São Paulo, Editora Santos, 4. ed. p.480-527, 1999.

SINGH, L.R. et al. Congenital malformations at birth. **JMS - Journal of Medical Society**, v.20, n.3, p.123-127, 2006.

SIVERTSEN, A. et al. Familial risk of oral clefts by morphological type and severity: population based cohort study of first degree relatives. **BMJ**, v.336, n.7641, p.432-434, Feb 2008.

SPILSON, S.V. et al. Association Between Maternal Diabetes Mellitus and Newborn Oral Cleft. **Ann Plast Surg**, v.47, n.5, p.477-481, Nov 2001.

SPRY, C.C.; NUGENT, M.A. Some epidemiological aspects of clefts of the primary and secondary palate in South Australia, 1949-1968. **Aust Dent J**, v.20, n.4, p.250-6, Ago 1975.

STOTHARD, K.J. et al. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies - a systematic review and meta-analysis. **JAMA**, v.301, n.6, p.636-650, Feb 2009.

STROUP, D.F. et al. Meta-analyses of observational studies in epidemiology. **JAMA**, v.283, n.15, p.2008-2012, Apr 2000.

SUWATANAVIROJ, A.; RATRISAWADI, V. Factors associated with congenital malformations in Thailand. **J Med Assoc Thai**, v.79, n.9, p.545-9, Sep 1996.

TAN, K.L. Incidence and epidemiology of cleft lip/palate in Singapore. **Ann Acad Med Singapore**, v.17, n.3, p.311-314, 1988.

TANABE, A. et al. Analysis of the candidate genes responsible for non-syndromic cleft lip the candidate genes responsible for non-syndromic cleft lip and palate in Japanese people. **Clin Sci (Lond)**, v.99, n.2, p.105-111, Aug 2000.

TANAKA, T. A clinical, genetic and epidemiologic study on cleft lip and-or cleft palate. **Jinrui Idengaku Zasshi. Jpn J Hum Genet**, v.16, n.4, p.278-308, 1972.

THONG, M.K.; HO, J.J.; KHATIJAH, N.N. A population-based study of birth defects in Malaysia. **Ann Hum Biol**, v.32, n.2, p.180-7, Mar-Apr 2005.

TOLAROVÁ, M. Orofacial clefts in Czechoslovakia. Incidence, genetics and prevention of cleft lip and palate over a 19-year period. **Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg**, v.21, n.1, p.19-25, 1987.

TOLAROVÁ, M.M.; CERVENKA, J. Classification and birth prevalence of orofacial clefts. **Am J Med Genet**, v.75, n.2, p.126-137, Jan 1998.

TOMATIR, A.G. et al. Major congenital anomalies: a five-year retrospective regional study in Turkey. **Genet Mol Res**, v.8, n.1, p.19-27, Jan 2009.

TUNÇBILEK, E.; BODUROGLU, K.; ALIKASIFOGLU, M. Results of the Turkish congenital malformation survey. **Turk J Pediatr**, v.41, n.3, p.287-97, Jul-Sep 1999.

VALLINO-NAPOLI, L.D.; RILEY, M.M.; HALLIDAY, J. An epidemiologic study of isolated cleft lip, palate, or both in Victoria, Australia from 1983 to 2000. **Cleft Palate Craniofac J**, v.41, n.2, p.185-94, Mar 2004.

VALLINO-NAPOLI, L.D.; RILEY, M.M.; HALLIDAY, J.L. An epidemiologic study of orofacial clefts with other birth defects in Victoria, Australia. **Cleft Palate Craniofac J**, v.43, n.5, p.571-6, Sep 2006.

VANDERAS, A.P. Incidence of cleft lip, cleft palate, and cleft lip and palate among races: a review. **Cleft Palate J**, v.24, n.3, p.216-25, Jul 1987.

VERKLEIJ-HAGOORT, A. et al. Hyperhomocysteinemia and MTHFR Polymorphisms in Association With Orofacial Clefts and Congenital Heart Defects: A Meta-Analysis. **Am J Med Genet A**, v.143A, n.9, p.952-960, May 2007.

- VIEIRA, A.R.; ORIOLI, I.M.; MURRAY, J.C. Maternal age and oral clefts: a reappraisal. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v.94, n.5, p.530-535, Nov 2002.
- VIEIRA, A.R.; ORIOLI, I.M. Birth order and oral clefts: a meta analysis. **Teratology**, v.66, n.5, p.209-216, Nov 2002.
- VON ELM, E. et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. **PLoS Med**, v.4, n.10, p.e296, Oct 2007.
- VRIJHEID, M. et al. Socioeconomic inequalities in risk of congenital anomaly. **Arch Dis Child**, v.82, n.5, p.349-52, May 2000.
- WALTON, R.L. A study of etiological variables in palatolabial malformations. **J Kans Med Soc**, v.73, n.8, p.370-7, Aug 1972.
- WANG, W. et al. Risk factors for oral clefts: a population-based case-control study in Shenyang, China. **Paediatr Perinat Epidemiol**, v.23, n.4, p.310-320, Jul 2009
- WANTIA, N.; RETTINGER, G. The current understanding of cleft lip malformations. **Facial Plast Surg**, v.18, n.3, p.147-153, Aug 2002.
- WATKINS, M.L. et al. Maternal Obesity and Risk for Birth Defects. **Pediatrics**, 111, n.5, p.1152-1158, May 2003.
- WILSON, M.E. A ten-year survey of cleft lip and cleft palate in the South West Region. **Br J Plast Surg**, v.25, n.3, p.224-8, Jul 1972.
- WOMERSLEY, J.; STONE, D.H. Epidemiology of facial clefts. **Arch Dis Child**, v.62, n.7, p.717-20, Jul 1987.
- WOOLF, C.M. Paternal age effect for cleft lip and palate. **Am J Hum Genet**, v.15, p.389-93, Dec 1963.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global strategies to reduce the health-care burden of craniofacial anomalies**. Geneva, World Health Organization, 2002.

WYSZYNSKI, D.F. **Cleft lip and palate: from origin to treatment**, New York, Oxford University Press, 2002. Disponível online: [http://books.google.com.br/books?id=2nCQWjdfqK8C&printsec=frontcover&dq=Cleft+lip+and+palate:+from+origin+to+treatment.&source=bl&ots=P0YVvYTft&sig=KvsYbCgnZTonJp4aqekzPng9Rj4&hl=pt-BR&ei=O62OS46mNcOmuAfwy8SwAw&sa=X&oi=book\\_result&ct=result&resnum=3&ved=0CBUQ6AEwAg#v=onepage&q=&f=false](http://books.google.com.br/books?id=2nCQWjdfqK8C&printsec=frontcover&dq=Cleft+lip+and+palate:+from+origin+to+treatment.&source=bl&ots=P0YVvYTft&sig=KvsYbCgnZTonJp4aqekzPng9Rj4&hl=pt-BR&ei=O62OS46mNcOmuAfwy8SwAw&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=3&ved=0CBUQ6AEwAg#v=onepage&q=&f=false).

WYSZYNSKI, D.F.; BEATY, T.H. Review of the Role of Potential Teratogens in the Origin of Human Nonsyndromic Oral Clefts. **Teratology**, v.53, n.5, p.309-17, May 1996.

WYSZYNSKI, D.F.; DUFFY, D.L.; BEATY, T.H. Maternal cigarette smoking and oral clefts: A meta-analysis. **Cleft Palate Craniofac J**, v.34, n.3, p.206-210, May 1997.

YANG, J. et al. Socioeconomic status in relation to selected birth defects in a large multicentered US case-control study. **Am J Epidemiol**, v.167, n.2, p.145-54, Jan 2008.

ZARANTE, I. et al. Impact and risk factors of craniofacial malformations in a Colombian population. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**. v.73, p.1434-1437, Aug 2009.

ZHANG, J.; CAI, W.W. Association of the common cold in the first trimester of pregnancy with birth defects. **Pediatrics**, v.92, n.4, p.559-563, Oct 1993.

ZEIGER, J.S.; BEATY, T.H.; LIANG, K.Y. Oral Clefts, Maternal Smoking, and TGFA: A Meta-Analysis of Gene-Environment Interaction. **Cleft Palate Craniofac J**, v.42, n.1, p.58-63, Jan 2005.

ZUCCHERO, T.M. et al. Interferon Regulatory Factor (IRF6) gene variants and risk of isolated cleft lip or palate. **N Engl J Med**, v.351, n.8, p.769-80, Aug 2004.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.  
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.