

Prevalência de fissuras orais no Estado do Rio Grande do Norte, Brasil, entre 2000 e 2005

Prevalence of oral clefts in the State of Rio Grande do Norte, Brazil, between 2000-2005

Cristina Jordão R. Figueirêdo¹, Willyanne Kathia S. Vasconcelos¹, Shirley Suely S. V. Maciel², Wamberto Vieira Maciel³, Líbia Augusta M. Gondim⁴, Rafael Miranda Tassitano⁵

RESUMO

Objetivo: Analisar os aspectos epidemiológicos das fissuras orais em crianças nascidas entre 2000 e 2005 no Estado do Rio Grande do Norte, Brasil.

Métodos: Realizou-se um estudo transversal com dados obtidos do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc) disponibilizados pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. Descreveu-se a faixa etária da mãe, o tipo de fissura, o tipo de parto, o peso ao nascer, o sexo, a etnia da criança e as regionais de saúde.

Resultados: Nesse período, o número de nascidos vivos no Estado foi de 318.667, dos quais 155 possuíam algum tipo de fissura de lábio e/ou palato, representando uma prevalência de 0,49 casos/1.000 nascidos vivos. Ao se avaliar a prevalência nas oito regionais de saúde, Grande Natal (0,51), João Câmara (0,81) e Santa Cruz (0,67) ficaram um pouco acima da média do Estado. Entretanto, existiram municípios com valores discrepantes dessa frequência, como o de Maxaranguape, com uma prevalência de 3,52 casos/1.000 nascidos vivos e Serra do Mel, com 2,52 casos/1.000 nascidos vivos. O tipo mais frequente foi fenda labial com envolvimento palatino, e o sexo masculino foi o mais atingido.

Conclusões: A prevalência das fissuras orofaciais foi baixa para o Estado. Destaca-se que alguns municípios merecem atenção devido à alta prevalência da malformação, havendo necessidade de estudos para compreender os potenciais riscos teratogênicos aos quais a mulher grávida pode estar exposta

e que propiciam anomalias congênitas, tais como as fissuras labiopalatais.

Palavras-chave: fenda labial; fissura palatina; recém-nascido.

ABSTRACT

Objective: To analyze the epidemiological aspects of oral clefts in children born alive between 2000 and 2005 in the State of Rio Grande do Norte, Brazil.

Methods: Cross-sectional study with data obtained from Live Births System Data provided by the Department of Health Surveillance of the Ministry of Health. Data regarding mother's age, type of cleft, type of delivery, birth weight, gender, race and place of birth were analyzed.

Results: During the studied period, the number of live births in the state was 318,667, of which 155 had some kind of lip and/or palate cleft, with a prevalence of 0.49 cases/1,000 live births. When assessing the prevalence in the eight health regions, the metropolitan region of Natal (0.51), João Câmara (0.81) and Santa Cruz (0.67) presented ratios slightly above the average for the State. Some cities, however, presented very high prevalence of oral clefts such as Maxaranguape and Serra do Mel, with 3.52 and 2.52 cases/1,000 live births, respectively. The most prevalent type was cleft lip with involvement of the palate and males were most affected.

Instituição: Associação Caruaruense de Ensino Superior (ASCES), Caruaru, PE, Brasil

¹Especialista em Saúde Pública pela ASCES; Cirurgiã-dentista da Secretaria de Saúde de Caruaru, PE, Brasil

²Doutora em Saúde Coletiva pela Universidade de Pernambuco (UPE); Docente da Faculdade do Vale do Ipojuca (Favip), Caruaru, PE, Brasil

³Mestre em Dentística pela UPE; Docente da ASCES, Caruaru, PE, Brasil

⁴Mestre em Odontologia Preventiva e Social pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN); Docente da Associação Brasileira de Odontologia – Regional Caruaru, Caruaru, PE, Brasil

⁵Mestre em Hebiatria pela UPE; Docente da ASCES, Caruaru, PE, Brasil

Endereço para correspondência:

Shirley Suely S. V. Maciel

Avenida Londres, 110, apto 002 – Bairro Universitário

CEP 55016-370 – Caruaru/PE

E-mail: shirleyverasmaciel@gmail.com

Conflito de interesse: nada a declarar

Recebido em: 24/11/2009

Aprovado em: 11/6/2010

Conclusions: The prevalence of oral cleft was low in the State, but some cities deserve attention due to the high prevalence of malformations. Further studies are needed in order to understand potential teratogenic risks to which the pregnant women may be exposed in such places, predisposing them to fetal congenital anomalies such as cleft lip and palate.

Key-words: cleft lip; cleft palate; newborn infant.

Introdução

A fissura de lábio e palato é uma deformidade congênita de etiologia ainda pouco conhecida e caracterizada por fendas⁽¹⁾, que se desenvolve nas primeiras fases embrionárias, da quarta à oitava semana de vida intrauterina, tendo origem no aparelho branquial ou faríngeo e seus derivados⁽²⁾. As fendas atingem estruturas da face, tais como a maxila, os ossos e as cartilagens, além do lábio e do palato. Podem ser encontradas tanto de forma isolada ou em associação com outras alterações, como parte de síndromes^(1,3).

A maior incidência em território norte-americano ocorre entre os nativos (aproximadamente 1/278 nascidos vivos)⁽⁴⁾. Dentre os brancos de origem europeia, cerca de um em cada 750 nascidos vivos tem fissura de lábio e palato⁽⁴⁾. O índice entre os afro-americanos é menor, ocorrendo um caso para cada 3.300 nascimentos⁽⁴⁾. No Brasil, a prevalência de fendas é de um em cada 650 indivíduos, ou seja, 1,53 por 1.000 nascidos vivos^(4,5). Quanto ao sexo, há uma predominância no sexo masculino⁽⁶⁻¹⁰⁾ e, no que diz respeito ao tipo de fenda e lado afetado, as unilaterais são mais frequentes do que as bilaterais⁽¹⁰⁾, sendo o lado esquerdo o mais afetado^(5,7).

Os pacientes fissurados de lábio e palato, além do importante problema estético, apresentam distúrbios funcionais graves⁽¹¹⁾, tais como dificuldades de fonação, alterações de arcada dentária e desenvolvimento da maxila, além de acúmulo de líquido na orelha média⁽¹⁾. O diagnóstico ao nascimento é geralmente imediato nos bebês com fissura labial, mas pode demorar horas ou semanas em casos de fenda palatina^(12,13).

Os dados referentes à prevalência de anomalias congênitas são obtidos por meio da busca direta em hospitais; entretanto, no Brasil, pode-se dispor de uma importante fonte de informação para a coleta desses dados: a Declaração de Nascido Vivo. Trata-se de um documento oficial,

instrumento básico do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos, de responsabilidade do Ministério da Saúde, implantada a partir de 1990 no Brasil. Desde então, o seu preenchimento tornou-se obrigatório nas maternidades e, desde 2001, um dos itens refere-se à presença de alguma malformação congênita e/ou anomalia cromossômica, discriminando o tipo e o código correspondente, segundo o Capítulo XVII da Classificação Internacional de Doenças, 10ª revisão (CID-10)⁽¹⁴⁾.

A incidência de fendas parece estar aumentando lentamente, o que pode dever-se, em parte, à melhoria dos registros. Porém, provavelmente, há um aumento real, talvez devido à maior exposição aos teratógenos ambientais e à menor mortalidade neonatal⁽¹⁵⁾. Apesar da existência de estudos sobre anomalias congênitas em outros estados brasileiros, não há nenhuma publicação relativa ao Estado do Rio Grande do Norte. Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi estimar a prevalência de fissuras de lábio e/ou palato no Estado do Rio Grande do Norte, em crianças nascidas entre 2000 e 2005, com os dados obtidos do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc), disponibilizado pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.

Método

Trata-se de um estudo transversal, com dados secundários referentes aos registros de casos de fissura oral entre recém-nascidos por residência da mãe no Estado do Rio Grande do Norte, Brasil, no período de 2000 a 2005. Os dados foram obtidos por meio do Sinasc, disponibilizado pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. O estado em questão contém 167 municípios e cerca de três milhões de habitantes⁽¹⁶⁾.

A variável dependente foi presença de fendas de lábio e/ou palato, identificada pelos códigos Q35 (fenda palatina), Q36 (fenda labial) e Q37 (fenda labial com fenda palatina), de acordo com o CID-10. Todavia, para efeitos de comparações, também foram utilizadas nomenclaturas empregadas em alguns estudos: fissuras labiopalatais (FLP) ou fendas labiopalatinas (FLP±P)^(2,7), fissura labial (FL) e fissuras palatinas (FP) ou ainda fendas palatinas isoladas (FP)^(17,18).

As variáveis independentes foram divididas em maternas e do recém-nascido. As maternas foram: idade (em anos), escolaridade (em anos de estudo) e número de

consultas realizadas no pré-natal. As variáveis coletadas do recém-nascido foram: peso ao nascer (kg), tipo de parto, duração da gestação (semanas gestacionais), sexo e etnia.

A idade materna foi estimada como variável quantitativa, segundo a presença ou não de fissura oral. Em seguida, a idade foi categorizada em três grupos: mães de dez a 19 anos (adolescentes), de 20 a 34 anos e com idade igual ou superior a 35 anos. A escolaridade materna foi dividida em: zero (analfabeto) a três anos de estudo, de quatro a sete anos e oito ou mais anos de estudo. O número de consultas de pré-natal foi dividido em: até seis consultas e sete ou mais consultas.

As variáveis analisadas do recém-nascido foram: peso ao nascer (em gramas), analisado como variável quantitativa e depois classificado em baixo peso (<2500g) e peso normal (≥ 2500 g); duração da gestação, considerando-se pré-termo o nascimento com menos de 37 semanas de gestação e a termo aquele com 37 semanas ou mais; tipo de parto (vaginal ou cesárea); sexo (masculino ou feminino); etnia (branca ou parda, tendo em vista a não ocorrência de registro de fissuras em crianças amarelas e negras no presente estudo).

Para o cálculo da prevalência de cada regional de saúde, dividiu-se o número de ocorrência de fissuras (desfecho) pelo total de crianças nascidas vivas registradas em cada regional no período estudado e, posteriormente, a razão obtida foi multiplicada por 1.000 nascidos vivos.

Inicialmente, foram feitas análises descritivas dos dados. Para as variáveis qualitativas foi utilizada a distribuição de frequência e, para as quantitativas, foram calculadas as médias e os respectivos desvios padrão. Na análise inferencial, foi utilizado o teste *t* de Student para comparar as médias dos grupos “com presença de fissuras orais” e “sem fissuras orais”. Para as variáveis categóricas, foram aplicados os testes do qui-quadrado ou exato de Fisher, quando indicado. Por fim, as variáveis ordinais foram analisadas pelo teste do qui-quadrado de tendência linear.

Como esses são eventos raros, os riscos foram estimados pelos valores da razão de chance (*Odds Ratio* – OR), sendo considerada como desfecho a presença da fissura. Em todas as análises, considerou-se significativa $p < 0,05$. Utilizou-se o *software* Tabwin (versão 2.0 para Windows), desenvolvido pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) para tabular o banco de dados produzido pelo Ministério da Saúde. Os dados foram processados e analisados por meio do *software* *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 13.

Ressalta-se que, como no presente estudo trabalhou-se com dados secundários oficiais, não foi necessário submeter o projeto à apreciação e aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), bastando apenas citar a fonte governamental por não existirem variáveis que possibilitem a identificação dos sujeitos da pesquisa.

Resultados

O número de nascidos vivos no período estudado, no Estado do Rio Grande do Norte, foi de 318.667, dos quais 155 possuíam algum tipo de fissura de lábio e/ou palato. Houve uma prevalência de 0,49 casos/1.000 nascidos vivos (NV). Nessa população foram encontrados 32 casos de fenda labial (0,10 casos/1.000 NV), 19 de fenda palatina (0,06 casos/1.000 NV) e 104 casos de fenda labial com fenda palatina (0,33 casos/1.000 NV).

As taxas de incidência de fissuras no Rio Grande do Norte oscilaram no decorrer dos anos estudados, registrando-se nos anos de 2000 e 2001 as menores taxas do período (0,39 e 0,40/1.000 NV, respectivamente) e as maiores em 2002 (0,55/1.000 NV), 2003 e 2005 (0,54/1.000 NV).

As fissuras orais foram mais prevalentes no sexo masculino do que no feminino (57,5 *versus* 42,5%). Encontrou-se associação estatística entre os recém-nascidos com anomalia e sexo, tipo de parto e etnia (Tabela 1).

Observou-se que a idade média das mães que tiveram bebês com fissura no palato foi de $24,4 \pm 7,6$ anos, sendo a mais nova de 13 anos, enquanto a mais velha tinha 47 anos. Na Tabela 2, pode-se verificar que as mães na faixa etária de 35 anos ou mais apresentaram um maior risco para o desfecho.

Ao se avaliar a prevalência de fendas labiopalatais por mil nascidos vivos nas oito regionais de saúde, Grande Natal (0,51), João Câmara (0,81) e Santa Cruz (0,67) ficaram um pouco acima da média do Estado do Rio Grande do Norte (0,49), como demonstra a Tabela 3. Entretanto, existiram municípios com valores muito elevados de prevalência de fissuras orais, como o município de Maxaranguape, com uma prevalência de 3,52 casos/1.000 NV, e o de Serra do Mel com 2,52 casos/1.000 NV (Tabela 4).

Discussão

O estudo pioneiro em nosso país envolvendo a prevalência das malformações congênitas labiopalatais foi realizado por Nagem Filho *et al*, em 1968, que examinaram 13.429 escolares na cidade de Bauru, São Paulo. Foram encontrados 20

Tabela 1 – Distribuição das variáveis neonatais segundo a presença de fissuras orais no Estado do Rio Grande do Norte, Brasil, 2000-2005

Variáveis neonatais	Fissura		OR (IC95%)
	Presente	Ausente	
Peso			
Baixo peso	34	23.467	3,54 (1,71-4,92)
Peso normal	120	293.999	1
Tempo de gestação			
Pré-termo	26	17.480	3,48 (1,45-4,88)
Termo	128	299.881	1
Tipo de parto			
Normal	95	220.229	1,41 (1,07-2,14)
Cesárea	60	98.046	1
Sexo			
Masculino	89	163.098	1
Feminino	66	154.985	0,78 (0,45-1,21)
Etnia			
Branca	56	135.695	1
Parda	97	171.036	1,37 (0,82-1,91)

Tabela 2 – Distribuição das variáveis maternas segundo a presença ou não de fissuras orais no Estado do Rio Grande do Norte, Brasil, 2000-2005

Variáveis maternas	Fissura		OR (IC95%)
	Presente	Ausente	
Faixa etária (anos)			
10 a 19	46	79.441	1,38 (0,89-2,10)
20 a 34	88	210.900	1
>34	21	27.360	1,83 (1,26-2,42)
Escolaridade (anos)			
0 a 3	37	74.756	0,91 (0,23-1,19)
4 a 7	55	126.839	0,80 (0,14-1,23)
≥7	60	111.054	1
Nº de consultas pré-natais			
Até 6	105	199.703	1,27 (0,73-1,81)
>6	47	114.046	1

Tabela 3 – Distribuição da ocorrência de fissuras orais nas oito regionais de saúde do Estado do Rio Grande do Norte, Brasil, 2000-2005

Regionais de Saúde	Nascidos vivos (n)	Ocorrências (n)	Prevalência por 1.000 NV
Grande Natal	111.416	61	0,51
São José de Mipibu	38.673	19	0,49
Mossoró	41.765	17	0,41
João Câmara	30.683	25	0,81
Caicó	27.977	11	0,39
Santa Cruz	19.331	13	0,67
Pau dos Ferros	23.791	1	0,04
Açu	18.002	7	0,39

NV: nascidos vivos.

Tabela 4 – Distribuição da ocorrência de fissuras orais segundo os municípios do Estado do Rio Grande do Norte, Brasil, 2000-2005

Municípios	Nascidos vivos (n)	Ocorrências (n)	Prevalência por 1.000 NV
Areia Branca	2.410	3	1,24
Ceará-Mirim	8.010	11	1,37
Currais Novos	4.157	3	0,72
Maxaranguape	853	3	3,52
Mossoró	24.014	3	0,25
Natal	84.077	49	0,58
Nova Cruz	3.891	3	0,77
Parnamirim	16.921	7	0,41
Santa Cruz	3.888	3	0,77
São José de Mipibu	4.666	3	0,64
Serra do Mel	1.190	3	2,52

NV: nascidos vivos.

casos de fissura, chegando-se a uma prevalência de 1,54/1.000 escolares⁽¹⁹⁾. Nesse estudo, a fissura labial com fissura palatina foi mais prevalente, seguida por fissura labial e fissura palatina isolada. Esses achados corroboram a maioria dos dados de prevalência encontrados na literatura^(15,20,21).

No presente estudo, a prevalência de fissuras orais foi inferior aos achados em outras localidades^(4,5), como Porto Alegre (1,32/1.000 NV)⁽⁶⁾ e Joinville (1,24/1.000 NV)⁽⁷⁾. No entanto, é importante destacar que grandes variações foram detectadas quando se avaliaram os municípios do Rio Grande do Norte, como é o caso de Maxaranguape, que apresentou seis vezes o valor da média do Estado, além de outros municípios com elevada prevalência das fissuras: Serra do Mel, Ceará-Mirim e Areia Branca. Muitas podem ser as explicações para esse resultado, desde os fatores etiológicos e de risco até a dificuldade ou a subnotificação nos registros das anomalias congênitas por parte de alguns municípios. Tais achados reforçam a necessidade de se conhecer melhor como ocorre a distribuição das fissuras labiopalatais no Estado do Rio Grande do Norte, servindo de subsídio para outros estudos, no sentido de se pesquisarem os fatores de risco envolvidos nesses municípios, inclusive com relação aos teratógenos ambientais. Sabe-se que a causa das fissuras é complexa e pode estar relacionada a fatores genéticos, ambientais ou a uma combinação desses fatores. Vale salientar que os municípios com maior prevalência são os que têm menor taxa de nascimentos, sendo municípios do interior do Estado, o que serve de alerta para as políticas de atenção à saúde da população.

De maneira geral, não se encontrou associação entre faixa etária, escolaridade e consultas de pré-natal das mães e as crianças com malformação. Todavia, corroborando outros estudos^(6,18), mães na faixa etária de 35 anos ou mais tiveram

um significativo risco para o desfecho; entretanto, mães com maior escolaridade apresentaram um maior número de crianças com fissuras, quando comparadas às demais categorias.

Mesmo sabendo que a presença de fissuras não está associada ao número de consultas de pré-natal realizadas pela mãe, chama a atenção o risco quase duas vezes maior de fissuras orofaciais em filhos de mães que realizaram menor número de consultas no pré-natal, comparadas às demais. Sabe-se que é durante o pré-natal que as equipes de saúde realizam orientações alimentares e indicam suplementação vitamínica, o que vem a corroborar as pesquisas que citam que dietas ricas em frutas, verduras e outros alimentos que contenham ácido fólico elevado reduzem o risco de fendas labiopalatais⁽²²⁻²⁴⁾. No entanto, esse resultado merece ressalva, visto que a informação de consultas de pré-natal abrange apenas as gestantes que usam o Sistema Único de Saúde e uma parte das mães pode ter sido acompanhada pela assistência médica privada.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), levando em consideração as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS) e da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), tornou obrigatória a fortificação das farinhas de trigo e das farinhas de milho com ferro e ácido fólico a partir de 2004⁽²⁵⁾, o que pode representar um fator de proteção ao desenvolvimento das anomalias congênitas, incluindo, entre outras, as fissuras orofaciais.

Essas anomalias mostraram-se associadas a determinadas características neonatais como sexo, tipo de parto e etnia. Corroborando a literatura, houve uma maior prevalência da anomalia em pacientes do sexo masculino⁽⁸⁻¹⁰⁾. Quanto à etnia, neste estudo houve predominância do defeito em pacientes da etnia parda, diferentemente do que foi encontrado em Minas Gerais, onde os brancos, que os autores denominaram

de caucasianos, foram os mais acometidos em relação aos não-caucasianos⁽¹⁰⁾. Porém, há controvérsias na literatura com relação à etnia da mãe e à presença de fendas, levando alguns autores a sugerirem que mães negras e amarelas têm menor chance de terem filhos portadores de fendas⁽²⁶⁾, enquanto outros acreditam que a etnia não está associada à presença dessa anomalia congênita. Entretanto, a miscigenação existente no Brasil e a falta de padronização desse campo de coleta no preenchimento da Declaração de Nascidos Vivos pelo Ministério da Saúde dificultam qualquer conclusão.

Dessa forma, sugere-se a realização de novas pesquisas em outras regiões do Brasil, por meio da utilização de bancos de dados secundários disponíveis em todas as Secretarias de Saúde do país. Além disso, recomenda-se a inclusão do cirurgião-dentista no auxílio do diagnóstico das fissuras orofaciais, tendo como objetivo melhorar a notificação ao Sinasc. Pode-se concluir que esta investigação fornece subsídios para a implementação de políticas de saúde no que concerne à prevenção das malformações congênitas labiopalatais, principalmente nos municípios que apresentaram maior prevalência.

Referências bibliográficas

- Veronez FS, Tavano LD. Modificações psicossociais observadas pós-cirurgia ortognática em pacientes com e sem fissuras labiopalatinas. *Arq Cienc Saude* 2005;12:133-7.
- Borges-Osório MR, Robinson WM. *Genética Humana*. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2001.
- Gorlin RJ, Cohen Jr MM, Hennekam RC. *Syndromes of the head and neck*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2001.
- Mazzotini R, Freitas JA, Silva Filho OG. Cirurgia ortognática no protocolo do tratamento das fissuras lábio-palatais. In: Araújo A, editor. *Cirurgia Ortognática*. São Paulo: Santos; 1999.
- Armada L, Armada-Dias L, Tato NA, Alves MU. Prevalence of oral alterations in cleft lip and palate children from the Hospital Municipal Nossa Senhora do Loreto – RJ. *Pesq Bras Odontoped Clin Integr João Pessoa* 2005;5:165-70.
- Collares MV, Westphalen AC, Costa TC, Goldim JR. Fissuras lábio-palatinas: incidência e prevalência da patologia no Hospital das Clínicas de Porto Alegre: um estudo de 10 anos. *Rev AMRIGS* 1995;39:183-8.
- França CMC, Locks A. Incidência das fissuras lábio-palatinas de crianças nascidas na cidade de Joinville (SC) no período de 1994 a 2000. *J Bras Ortodon Ortop Facial* 2003;8:429-36.
- Furlaneto EC, Pretto SM. Estudo epidemiológico dos pacientes atendidos no serviço de defeitos de face da PUCRS. *Rev Odonto Cienc* 2000;15:39-56.
- Baroneza JE, Faria MJ, Kuasne H, Carneiro JL, Oliveira JC. Dados epidemiológicos de portadores de fissuras labiopalatinas de uma instituição especializada de Londrina, Estado do Paraná. *Acta Sci Health Sci* 2005;27:31-5.
- Martelli-Júnior H, Porto LV, Martelli DR, Bonan PR, Freitas AB, Della Coletta R. Prevalence of nonsyndromic oral clefts in a reference hospital in the state of Minas Gerais, Brazil, between 2000-2005. *Braz Oral Res* 2007;21:314-7.
- Rezende JR. *Fundamentos da prótese buco-maxilo-facial*. São Paulo: Sarvier; 1997.
- Murray JC. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. *Clin Genet* 2002;61:248-56.
- Habel A. Tratamento do lactente e da criança pequena com fissura labial e/ou fenda palatina. In: Watson AC, Sell DA, Grunwell P. *Tratamento de fissura labial e fenda palatina*. São Paulo: Santos; 2005. p.123-36.
- Nascimento LF, Pinto CO, Proença FP, Gottlieb SL. Prevalence of congenital abnormalities in São José dos Campos, São Paulo, Brazil, in 2001. *Rev Paul Pediatr* 2006;24:47-51.
- Watson AC. A natureza da fissura labial e da fenda palatina: embriologia, etiologia e incidência. In: Watson AC, Sell DA, Grunwell P. *Tratamento de fissura labial e fenda palatina*. São Paulo: Santos; 2005. p. 5-15.
- IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage on the Internet]. *Censos Demográficos* [cited 2009 Aug 8]. Available from: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/default_censo_2000.shtm
- Menegotto B. *Epidemiologia e interação herança-ambiente nas fissuras labiopalatinas* [tese de mestrado]. Porto Alegre (RS): UFRS; 1989.
- Araújo Júnior E, Guimarães Filho HA, Pires CR, Zanforlin Filho SM, Santana RM, Moron AF. Fendas fetais labiais e palatinas detectadas pela ultrasonografia tridimensional. *Rev Imagem* 2005;27:263-8.
- Nagem Filho H, Moraes N, Rocha RG. Contribuição para o estudo da prevalência das máis formações congênitas lábio-palatais na população escolar de Bauru. *Rev Fac Odont S Paulo* 1968;6:111-28.
- Rezende JRV, Maringoni Filho N. Relacionamento entre os fatores presentes no nascimento de malformados do lábio e do palato: tipo e lado da lesão. *Rev Paul Odontol*. 1982;3:32-8.
- Loffredo LC, Freitas JA, Grigolli AA. Prevalence of oral clefts from 1975 to 1994, Brazil. *Rev Saude Publica* 2001;35:571-5.
- Loffredo LC, Souza JM, Yunes J, Freitas JA, Spiri WA. Fissuras lábio-palatais: estudo caso-controle. *Rev Saude Publica* 1994;28:213-7.
- Wilcox AJ, Lie RT, Solvoll K, Taylor J, McConaughy DR, Abyholm F *et al*. Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study. *BMJ* 2007;334:464.
- Boyles AL, Wilcox AJ, Taylor JA, Shi M, Weinberg CR, Meyer K *et al*. Oral facial clefts and gene polymorphisms in metabolism of folate/one-carbon and vitamin A: a pathway-wide association study. *Genetic Epidemiol* 2009;33:247-55.
- Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [homepage on the Internet]. *Fortificação de Farinhas* [cited 2010 Jan 10]. Available from: <http://www.anvisa.gov.br/alimentos/farinha.htm>
- Williams LJ, Rasmussen SA, Flores A, Kirby RS, Edmonds LD. Decline in the prevalence of spina bifida and anencephaly by race/ethnicity: 1995-2002. *Pediatrics* 2005;116:580-6.