

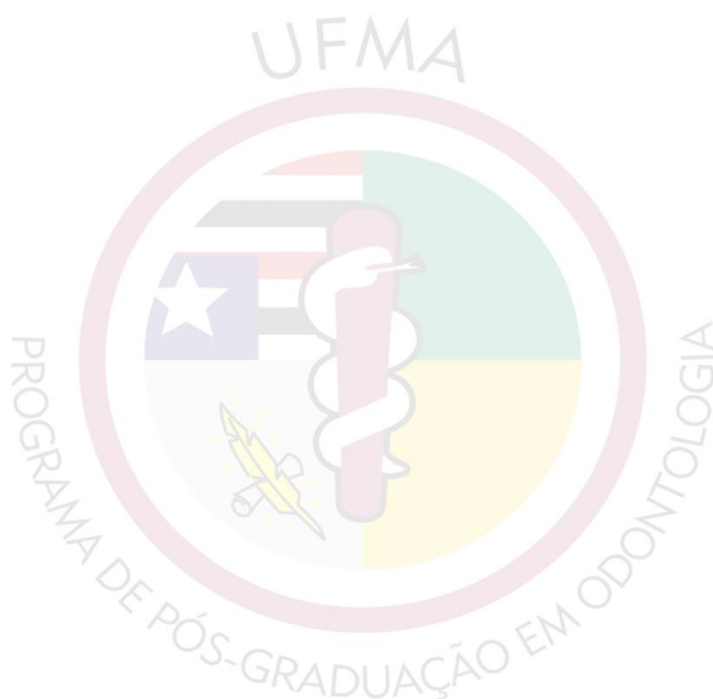


UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA  
MESTRADO EM ODONTOLOGIA



**LUÍS GUSTAVO SOUZA SANTOS**

**FATORES SOCIODEMOGRÁFICOS ASSOCIADOS À  
INCIDÊNCIA DE FISSURAS LABIOPALATINAS NO  
BRASIL DE 2001 A 2022: UMA ANÁLISE ESPACIAL**



SÃO LUÍS

2024

**LUÍS GUSTAVO SOUZA SANTOS**

**FATORES SOCIODEMOGRÁFICOS ASSOCIADOS À INCIDÊNCIA DE FISSURAS  
LABIOPALATINAS NO BRASIL DE 2001 A 2022: UMA ANÁLISE ESPACIAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação  
em Odontologia como requisito parcial para a obtenção  
do título de Mestre em Odontologia.

**Orientador:** Prof. Dr. Vandilson Pinheiro Rodrigues

SÃO LUÍS

2024

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Santos, Luís Gustavo Souza.

Fatores sociodemográficos associados à incidência de fissuras labiopalatinas no Brasil de 2001 a 2022: uma análise espacial / Luís Gustavo Souza Santos. - 2024.  
49 f.

Orientador(a): Vandilson Pinheiro Rodrigues.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Odontologia/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Maranhão, 2024.

1. Fissuras Labiopalatinas. 2. Epidemiologia. 3. Análise Espacial. 4. Brasil. I. Rodrigues, Vandilson Pinheiro. II. Título.

**LUÍS GUSTAVO SOUZA SANTOS**

**FATORES SOCIODEMOGRÁFICOS ASSOCIADOS À INCIDÊNCIA DE FISSURAS  
LABIOPALATINAS NO BRASIL DE 2001 A 2022: UMA ANÁLISE ESPACIAL**

A Comissão julgadora da Dissertação de Mestrado em Odontologia, em sessão pública realizada no dia     /     /     , considerou o candidato.

(   ) APROVADO

(   ) REPROVADO

- 1) Examinador: Profa. Dra. Cyrene Piazero Silva Costa
- 2) Examinador: Profa. Dra. Thalita Santana Conceição
- 3) Examinador Suplente: Profa. Dra. Cadidja Dayane Sousa do Carmo
- 4) Examinador Suplente: Prof. Dr. Pierre Adriano Moreno Neves
- 5) Presidente (Orientador): Prof. Dr. Vandilson Pinheiro Rodrigues

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente à minha família, especialmente minha mãe, Maria Tereza, que tem sido meu suporte desde que nasci, sempre me fornecendo amor e incentivo desde o início desta jornada. Ao meu pai, Gutemberg Santos, pelo apoio, conselhos e todo o suporte em relação aos meus estudos e à minha vida. Aos meus irmãos Gutemberg, Luzia e Cosdam, com quem tive a honra de dividir o mesmo lar e que trazem até hoje boas memórias e me apoiam nessa empreitada. À minha vó, Maria Rosa Santos, que nos deixou esse ano, mas que muito contribuiu para a minha criação e que garanto estar dando orgulho a ela. Vocês têm eternamente meu amor.

Meus agradecimentos à Jessilene Ribeiro, minha genial companheira, que muito me ajudou e ajuda, além de todo o seu amor e zelo a cada dia vivido ao seu lado. Agradeço também a todos os meus amigos, pelos momentos de lazer, conversas e por torcerem pelo sucesso em minha jornada, especialmente Marcos Dezidério, Israel Monteiro, Marcus Santos, Tauan Sousa, José Fernando, Carlos Felipe e Francisco Leandro. Pela verdadeira amizade, momentos únicos e histórias divididos, serei eternamente grato.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Vandilson Rodrigues, por toda a atenção, paciência e dedicação não só pela concepção desse trabalho, mas pelo compromisso com o meu aprendizado e com a trajetória nesse período de mestrado. Agradeço por tudo o que aprendi, pelas oportunidades oferecidas e pela amizade aqui construída. Que seja duradoura e que eu sempre possa contar com sua excelente orientação e conselhos.

Aos companheiros de turma do mestrado, pelos momentos divididos e pelo apoio dado ao longo de todo o período da pós-graduação. Aos professores e ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Maranhão, pelos ensinamentos transmitidos, qualidade do ensino e incentivo à pesquisa. À CAPES, pelo financiamento da pesquisa e compromisso com a educação e ciência.

Por fim, agradeço a todos aqueles que estiveram presentes durante essa jornada, cujo apoio foi essencial para a conclusão dessa etapa. Meus sinceros agradecimentos!

## RESUMO

As fissuras labiopalatinas constituem os defeitos de nascimento mais comuns na região do crânio e da face. Essas malformações são deformidades congênitas que se estabelecem no período de desenvolvimento embrionário-fetal. Na literatura são encontrados diversos fatores associados com a ocorrência de fissuras labiopalatinas, entre esses se destacam o tabagismo, o etilismo e o uso de medicamentos durante a gestação, além de possuir um forte componente genético. O objetivo desta dissertação foi identificar os fatores sociodemográficos associados à ocorrência de fissuras labiopalatinas em recém-nascidos no Brasil, de 2001 a 2022, por meio de uma análise de agrupamento espacial desses fatores em municípios com perfis de alto e baixo risco. Um estudo ecológico retrospectivo foi realizado com dados de 2001 a 2022 extraídos do Sistema de Informação de Nascidos Vivos (SINASC). A unidade espacial foi município brasileiro. As variáveis coletadas foram idade e escolaridade materna, dados perinatais e cor/etnia do recém-nascido. Foram criados mapas temáticos, calculadas as taxas de incidência e os índices Moran local e global univariado e bivariados foram estimados para mensurar a autocorrelação espacial entre os indicadores. A taxa de nascidos vivos com fissura labiopalatina no período foi de 0,51/1000. Os cinco municípios brasileiros que apresentaram as maiores taxas no período eram localizados em estados das regiões Sul e Sudeste. Os clusters alto/alto incluíram 234 municípios, concentrados principalmente nas regiões Sul e Sudeste. Por outro lado, os clusters baixo/baixo incluíram 431 municípios, concentrados principalmente na região Nordeste. Observou-se uma relação espacialmente negativa entre taxa de nascidos com fissura labiopalatina e percentual de gestante com idade até 19 (Moran's  $I = -0,162$ ) e positiva com faixa etária de 35 anos ou mais (Moran's  $I = 0,164$ ). Observou-se relações positivas da taxa de nascidos com fissuras labiopalatinas percentual de nascimentos pré-termo e percentual de nascidos com baixo peso (Moran's  $I = 0,113$ ) nos municípios vizinhos. Observou-se relação positiva com percentual de nascidos brancos (Moran's  $I = 0,257$ ), e negativa com nascidos pretos e pardos (Moran's  $I = -0,071$  e  $-0,244$ ). Não houve relação com a etnia indígena. Os achados deste estudo sugerem que fatores perfil das gestantes por faixa etária, dados perinatais e cor/etnia dos recém nascidos pode estar relacionada com agrupamentos de municípios com altas e baixas incidências de nascidos com fissuras labiopalatinas concentradas em regiões diferentes no Brasil.

**Palavras-chave:** Fissuras labiopalatinas; Epidemiologia; Análise espacial; Brasil.

## ABSTRACT

Cleft lip and palate are the most common birth defects in the skull and face. These malformations are congenital deformities that occur during the embryonic-fetal development period. In the literature, several factors have been found to be associated with the occurrence of cleft lip and palate, including smoking, alcoholism and the use of medication during pregnancy, as well as having a strong genetic component. The aim of the present study was to identify sociodemographic factors associated with the occurrence of cleft lip and palate in newborns in Brazil, from 2001 to 2022, by analyzing the spatial clustering of these factors in municipalities with high and low risk profiles. A retrospective ecological study was carried out using data from 2001 to 2022 extracted from the Live Birth Information System (SINASC). The spatial unit was a Brazilian municipality. The variables collected were maternal age and schooling, perinatal data and skin-color/ethnicity of the newborn. Thematic maps were created, incidence rates were calculated and local and global univariate and bivariate Moran indices were estimated to measure spatial autocorrelation between indicators. The rate of live births with cleft lip and palate in the period was 0.51/1000. The five Brazilian municipalities with the highest rates in the period were located in states in the South and Southeast regions. The high/high clusters included 234 municipalities, mainly concentrated in the South and Southeast. On the other hand, the low/low clusters included 431 municipalities, mainly concentrated in the Northeast region. There was a negative spatial relationship between the rate of births with cleft lip and palate and the percentage of pregnant women aged up to 19 (Moran's  $I = -0.162$ ) and a positive relationship with those aged 35 or over (Moran's  $I = 0.164$ ). There was a positive relationship between the rate of births with cleft lip and palate, the percentage of preterm births and the percentage of low-birth-weight births (Moran's  $I = 0.113$ ) in neighboring municipalities. There was a positive relationship with the percentage of white births (Moran's  $I = 0.257$ ), and a negative relationship with black and brown births (Moran's  $I = -0.071$  and  $-0.244$ ). There was no relationship with indigenous ethnicity. The findings of this study suggest that factors profiling pregnant women by age group, perinatal data and color/ethnicity of newborns may be related to clusters of municipalities with high and low incidences of births with cleft lip and palate concentrated in different regions of Brazil.

**Keywords:** Oral Clefts; Epidemiology; Spatial Analysis; Brazil.

## SUMÁRIO

|                                                                              |           |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>                                          | <b>7</b>  |
| <b>1.1 Caracterização das fissuras labiopalatinas.....</b>                   | <b>7</b>  |
| <b>1.2 Fatores maternos relacionados às fissuras labiopalatinas .....</b>    | <b>11</b> |
| <b>1.3 Fatores neonatais associadas às fissuras labiopalatinas .....</b>     | <b>13</b> |
| <b>1.4 Fatores relacionados aos serviços de saúde .....</b>                  | <b>13</b> |
| <b>1.5 Dados de fissuras labiopalatinas no mundo.....</b>                    | <b>15</b> |
| <b>1.6 Dados de fissuras labiopalatinas no Brasil .....</b>                  | <b>16</b> |
| <b>2 CAPÍTULO I.....</b>                                                     | <b>17</b> |
| <b>Resumo.....</b>                                                           | <b>17</b> |
| <b>Abstract.....</b>                                                         | <b>19</b> |
| <b>Introdução .....</b>                                                      | <b>20</b> |
| <b>Metodologia .....</b>                                                     | <b>21</b> |
| <i>Desenho de estudo.....</i>                                                | <i>21</i> |
| <i>Base de dados .....</i>                                                   | <i>21</i> |
| <i>Variável dependente .....</i>                                             | <i>22</i> |
| <i>Variáveis independentes.....</i>                                          | <i>22</i> |
| <i>Análise espaço-temporal .....</i>                                         | <i>23</i> |
| <b>Resultados.....</b>                                                       | <b>23</b> |
| <b>Conclusão.....</b>                                                        | <b>36</b> |
| <b>3 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>                                           | <b>40</b> |
| <b>REFERÊNCIAS.....</b>                                                      | <b>41</b> |
| <b>ANEXO A - Normas do periódico Journal of Public Health Dentistry.....</b> | <b>46</b> |

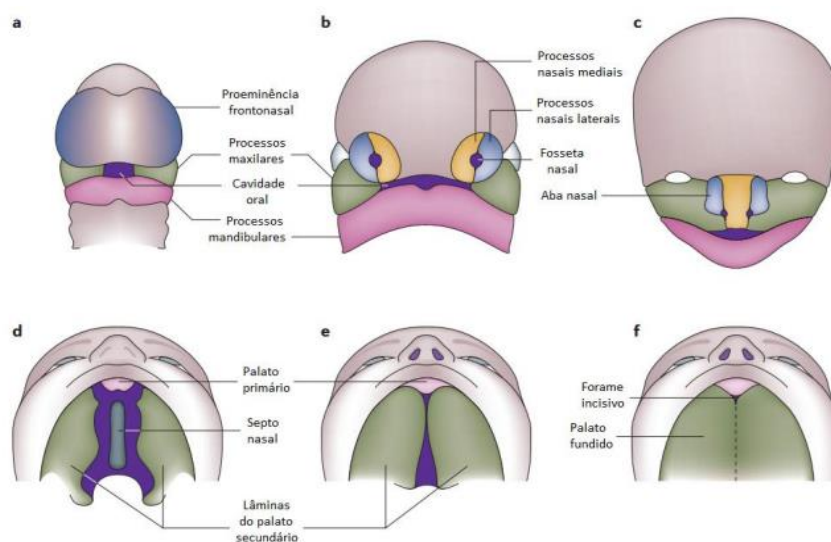
# 1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

## 1.1 Caracterização das fissuras labiopalatinas

As fissuras labiopalatinas constituem os defeitos de nascimento mais comuns na região do crânio e da face. Essas malformações são deformidades congênicas que se estabelecem no período de desenvolvimento embrionário-fetal. Ocorrem devido a distúrbios embriológicos na proliferação das células mesenquimais e endodérmicas, resultando em falhas nos processos de fusão das proeminências craniofaciais (Alonso, Brigetty, 2020; Martinelli *et al.*, 2020).

A Figura 1 descreve o processo de desenvolvimento da face humana. Na 4ª semana de gestação, a cavidade oral primitiva é cercada pelos processos maxilares e mandibulares. Na 5ª semana formam-se as fossas nasais, levando ao desenvolvimento dos processos nasais medial e lateral. Na 6ª semana, os processos nasais mediais se fundem com os processos maxilares para formar o lábio superior e o palato primário. Além disso, o palato secundário se desenvolve como protuberâncias bilaterais. Posteriormente, as lâminas palatinas se elevam para entrar em contato e iniciam a fusão. Por fim, ocorre a fusão das lâminas palatinas, resultando na divisão entre a cavidade oral e nasal (Dixon *et al.*, 2011).

Figura 1 - Desenho esquemático do desenvolvimento da face humana



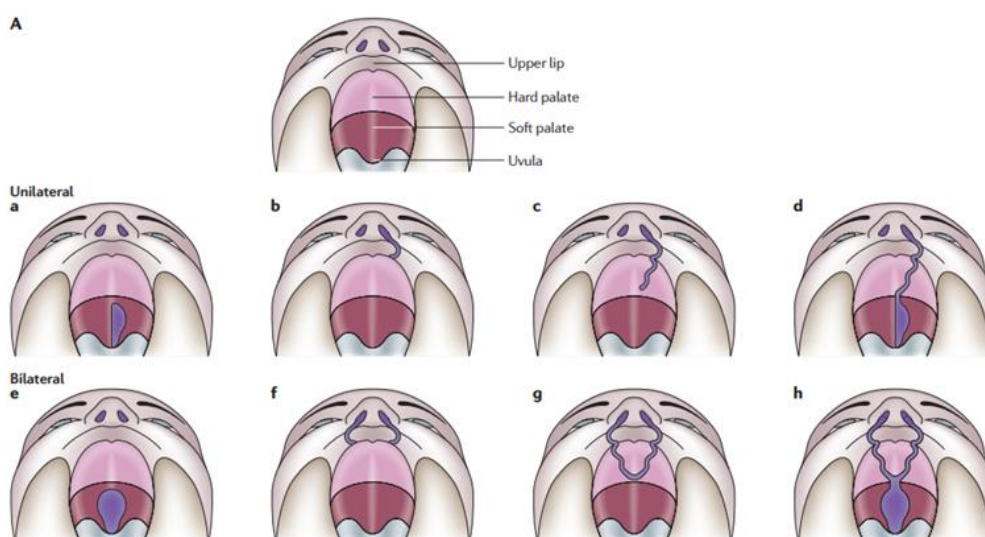
Fonte: Dixon *et al.* (2011).

As fissuras labiopalatinas ocorrem como consequência de uma falha na fusão do processo frontonasal com o maxilar durante o desenvolvimento facial. A fissura labial ocorre por falha na fusão dos processos medial nasal e maxilar durante a 6ª e 7ª semana de gestação e a fissura palatina por falha ou disrupção na fusão dos palatos na 12ª semana (Gallagher *et al.*, 2018).

Podem estar associadas ou não com agravos sindrômicos, classificando-se em sindrômicas e não sindrômicas. As fissuras não sindrômicas figuram como as mais frequentes na população (Alonso, Brigetty, 2020; Martinelli *et al.*, 2020). Estima-se que existem mais de duzentas síndromes associadas às fissuras labiopalatinas, como a síndrome de Kallmann, trissomia do 13 (síndrome de Patau), a trissomia do 18 (síndrome de Edwards), dentre outras. As fissuras no palato estão mais relacionadas a esses agravos sindrômicos (Garib *et al.*, 2010).

A respeito da região anatômica, podem acometer o lábio, palato ou ambos. Quanto à lateralidade, podem ser unilaterais ou bilaterais. Ainda, são divididas em completas ou incompletas de acordo com a extensão (Dixon *et al.*, 2011; Martinelli *et al.*, 2020; Sousa; Roncalli, 2021; Fonseca-Souza *et al.*, 2022). A Figura 2 demonstra os diferentes tipos de combinações de classificações das fissuras labiopalatinas.

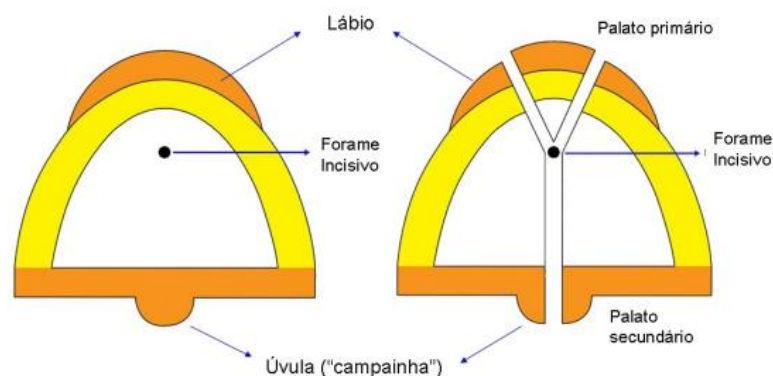
Figura 2 - Desenho esquemático dos tipos de fissuras labiopalatinas



Fonte: Silva Filho; Souza (2007).

Existem várias classificações, mas a mais utilizada é a classificação de Spina, sendo baseada em função da morfologia e origem embriológica da fissura labiopalatina. Tendo em vista que o forame incisivo representa o vestígio embrionário que delimita o palato primário e palato secundário no período pré-natal, tal estrutura é tomada como referência anatômica (Garib *et al.*, 2010).

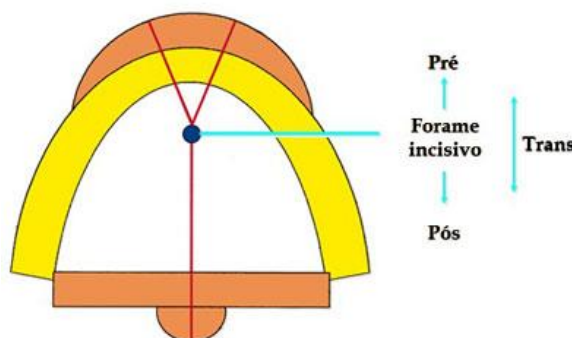
Figura 3 - Representação esquemática da localização do forame incisivo no palato



Fonte: Silva Filho; Souza (2007)

Segundo a classificação de Spina, as fissuras labiopalatinas podem ser divididas em quatro grupos. O grupo I é composto por fissuras pré-forame, o grupo II envolve as fissuras transforames, o grupo III as pós-forames e no grupo IV estão as fissuras raras não envolvidas nas classificações anteriores (Rodrigues *et al.*, 2018). As fissuras pré-forame incisivo (grupo I) acometem o palato primário, enquanto as transforame (grupo II) atingem simultaneamente o palato primário e secundário. As fissuras pós-forame (grupo III), por sua vez, envolvem somente o palato secundário (Garib *et al.*, 2010).

Figura 4 - Representação esquemática da classificação de Spina



Fonte: Spina (1972); Silva Filho *et al.* (1992).

Crianças acometidas por fissuras labiopalatinas geralmente apresentam dificuldades na fonação, nutrição, problemas de desenvolvimento, infecções auriculares recorrentes e crescimento craniofacial comprometido. A hipoplasia maxilar e a respiração bucal também são os achados comuns nesses indivíduos. Consequentemente, há menor produção salivar, o que interfere na saúde periodontal (Salari *et al.*, 2021; Sousa; Roncalli, 2017).

As anomalias dentárias também são comuns em pacientes com fissuras labiopalatinas. Observa-se a ocorrência de defeitos de desenvolvimento do esmalte, hipodontia dos dentes anteriores e aplasia dental seletiva. A dentição desses indivíduos está mais propícia à

mobilidade, apinhamentos e mal posicionamento. Ademais, há evidência de atraso na erupção de dentes decíduos em crianças acometidas por fissuras labiopalatinas (Tannure *et al.*, 2012; Korolenkova, Starikova, Udalova, 2019; Ryu *et al.*, 2021; Fonseca-Souza *et al.*, 2022; Smart, 2022).

Pessoas com fissuras labiopalatinas são comumente estigmatizadas por conta de sua aparência, o que pode levar a dificuldades na socialização. Além disso, o comportamento preconceituoso em relação a pessoas acometidas por fissuras labiopalatinas pode acarretar em transtornos psicológicos, afetando o bem-estar, o acesso a ambientes escolares, de trabalho ou mesmo interferir em relacionamentos interpessoais (Mossey *et al.*, 2011).

A estética e fonação são indicados como fatores de grande impacto no convívio social, culminando em práticas estigmatizantes. Isso gera comportamentos defensivos, sentimento de vergonha e isolamento social nos indivíduos com essa malformação. Por isso, é importante que o tratamento seja realizado de forma precoce, pois irá minimizar os efeitos deletérios funcionais, estéticos e psicossociais. Além disso, a rede de tratamento a pessoas com fissuras labiopalatinas deve envolver todo o núcleo familiar e fornecer assistência à mulher gestante (Ramos; Tajra, 2020).

O tratamento e acompanhamento é realizado por uma equipe multidisciplinar. Esta é composta por especialistas em cirurgia plástica, fonoaudiologia, otorrinolaringologista, odontopediatria, ortodontia e psicologia. A abordagem multiprofissional possibilita o diagnóstico precoce, intervenção efetiva e comunicação entre a equipe médica e a família dos pacientes, visando garantir melhor qualidade de vida a esses indivíduos (Santos *et al.*, 2021; Paradowska-Stolarz, Mikulewicz, Duś-Ilnicka, 2022; Smart, 2022).

O processo se inicia com a primeira visita no momento do pré-natal, no qual serão fornecidas informações para as mães, esclarecendo sobre o tratamento a longo prazo e continuidade do cuidado durante toda a vida do indivíduo (Freitas *et al.*, 2012). O manejo pré-operatório de indivíduos com fissuras labiopalatinas envolve o acolhimento e criação de vínculos entre a família da criança e a equipe de profissionais. Embora crianças que apresentam fissuras possuam dificuldades de alimentação, a amamentação materna é preconizada, seguindo os cuidados de posicionamento dos bebês e auxílio de mamadeiras e bicos especiais, quando necessários (Alois; Ruotolo, 2020; Lewis *et al.*, 2017).

As intervenções cirúrgicas devem começar no início da vida do recém-nascido. Aos 3 meses de idade realiza-se a queiloplastia e aos 12 meses, faz-se a cirurgia de palatoplastia (Freitas *et al.*, 2012). Acompanhamentos com o otorrinolaringologista e o fonoaudiológico devem ser realizados desde cedo, pois minimizam as dificuldades na fala, linguagem e audição.

A rede de apoio multidisciplinar fornece suporte para o desenvolvimento psicossocial, cognitivo, funcional e estético e deve continuar ao longo da infância e da adolescência (Alois; Ruotolo, 2020; Lewis *et al.*, 2017). A maxila e mandíbula desses indivíduos desenvolvem-se em ritmos acelerados, favorecendo distúrbios no alinhamento dentário. Logo, o acompanhamento ortodôntico deve ser iniciado em até 1 ano de idade, evitando que a criança possua maiores complicações oclusais (Alois; Ruotolo, 2020; Lewis *et al.*, 2017).

## **1.2 Fatores maternos relacionados às fissuras labiopalatinas**

Embora a etiologia das fissuras labiopalatinas ainda não esteja totalmente esclarecida, estas malformações são de origem multifatorial, decorrente da interação de fatores genéticos, hereditários e ambientais. A exposição materna a fatores ambientais como fumo, consumo de álcool, uso de medicamentos, infecções, deficiência nutricional e exposição a poluentes durante a gestação estão associados à ocorrência de fissuras labiopalatinas. Além disso, há influência da idade materna (Silva *et al.*, 2019; Spinder *et al.*, 2017).

Existem diferenças significativas na incidência de fissuras entre as faixas etárias. Zhou *et al.* (2023) verificaram que as mães com idade inferior a 20 anos e superior 30 anos apresentaram maior risco de o filho nascer com fissura labiopalatina. De maneira similar, um estudo ecológico conduzido no Brasil constatou que mães com idade de 35 anos ou mais apresentaram maior chance de ter filhos com fissuras labiopalatinas do que aquelas não pertencentes a essa faixa etária (Shibukawa *et al.*, 2020).

O tabagismo é fator de risco para várias malformações congênitas. A fumaça do cigarro contém diversas substâncias que comprometem a formação embrionária (Martelli, 2015). Apesar de o mecanismo teratogênico do tabagismo não estar totalmente esclarecido, é sugerido uma associação positiva entre o hábito de fumar ou fumo passivo pela mãe e o desenvolvimento de fissuras labiopalatinas nos bebês (Leite *et al.*, 2014; Little; Cardy; Munger, 2004; Shea; Steiner, 2008). Maiores taxas de bebês nascidos com fissuras labiopalatinas foram observadas em mães com hábito de fumo. Além disso, mães que deixaram de consumir tabaco antes do período pré-natal demonstraram redução nas chances de terem filhos com fissuras labiopalatinas, exibindo taxas semelhantes às mães não-fumantes (Gunnerbeck *et al.*, 2014).

No primeiro trimestre gestacional o feto está mais suscetível a agentes teratogênicos. O consumo de álcool durante a gestação possivelmente induz a malformações embrionárias por meio da inibição do ácido retinóico, que é responsável pelo desenvolvimento da crista neural craniana (Kot-Leibovich; Fainsod, 2009). Assim, alguns estudos sugerem que o consumo elevado de álcool pela mãe aumenta o risco de a criança nascer com fissura labiopalatina

(Boyles *et al.*, 2010; Deroo *et al.*, 2016; Omo-Aghoja *et al.*, 2010).

Evidências indicam que o uso de medicamentos nessa fase está associado ao aumento do risco de fissuras labiopalatinas. Wehler *et al.* (2011) reportaram maior ocorrência de fissuras labiopalatinas em recém-nascidos cujas mães estiveram sob tratamento com ácido valpróico durante o primeiro trimestre da gestação. O uso de topiramato na gravidez demonstrou associação à ocorrência de malformações congênitas, incluindo as fissuras labiopalatinas (Margulis *et al.*, 2012). Ambas as medicações pertencem à classe dos anticonvulsivantes e sua teratogenicidade pode explicar a associação com defeitos de nascimento (Wehler *et al.*, 2011).

A ocorrência de infecções durante a gestação possui associação com a prevalência dessas malformações congênitas, assim como gravidez oriunda de relações consanguíneas. Diabetes, hipertensão gestacional e alto índice de massa corporal constituíram fatores de risco no desenvolvimento de fissuras labiais e fissuras labiopalatinas (Monlleó *et al.*, 2017; Alswairki *et al.*, 2019; Vu *et al.*, 2022).

De acordo com alguns estudos, a deficiência nutricional de ácido fólico é um fator de risco no desenvolvimento de malformações congênitas (Cui *et al.*, 2021; Silva *et al.*, 2018; Taghavi *et al.* 2012). A suplementação com ácido fólico isolado ou em conjunto com outras vitaminas e minerais demonstrou prevenir defeitos de tubo neural. Segundo a OMS, recomenda-se o consumo de ácido fólico antes e durante o período gestacional. Embora tal relação de proteção tenha sido relatada, não há evidências decisivas acerca do ácido fólico prevenir a ocorrência de fissuras labiopalatinas (De-Regil *et al.*, 2015; Silva *et al.*, 2018).

A poluição do ar representa uma grande ameaça à saúde global, dadas as suas associações com diversas patologias. Estudos apontam que a exposição das mães a agentes poluentes afeta o desenvolvimento do feto tanto em modelos animais quanto em humanos. A exposição a partículas de ar poluído está associada ao surgimento de patologias cardíacas congênitas, asma e distúrbios no desenvolvimento neurológico em recém-nascidos (Saenen *et al.*, 2015; Zhu *et al.*, 2021). Os agentes poluentes observados e analisados em relação à qualidade do ar são: CO<sub>2</sub> (monóxido de carbono), SO<sub>2</sub> (dióxido de enxofre), O<sub>3</sub>(ozônio), NO<sub>2</sub> (dióxido de nitrogênio), PM<sub>2,5</sub> e PM<sub>10</sub> (partículas inaláveis finas em suspensão). Tais moléculas demonstraram associação com a ocorrência de malformações congênitas, incluindo fissuras labiopalatinas (Sun *et al.*, 2021).

Estudos apontam que há maior ocorrência de fissuras palatinas no meio urbano do que no meio rural. Evidências sugerem que há uma influência da poluição do ar, que é mais elevada em centros urbanos, na incidência de fissuras labiopalatinas (Zhou *et al.*, 2023). Em uma pesquisa comparando a incidência de fissuras labiopalatinas e os índices de poluição do ar,

encontrou-se correlação entre partículas poluentes e o aumento no número de casos novos de fissuras labiopalatinas não sindrômicas (Krakauer *et al.*, 2022). Nas regiões com maior número de partículas poluentes suspensas no ar, observou-se maior deposição destas nos pulmões das mães, sugerindo que tais substâncias nocivas podem ter sido transferidas para o feto (Krakauer *et al.*, 2022; Saenen *et al.*, 2015; Vu *et al.*, 2022).

### **1.3 Fatores neonatais associadas às fissuras labiopalatinas**

Idade gestacional inadequada, ou seja, pré-termo (<37 semanas) e pós-termo ( $\geq 42$  semanas) e o baixo peso ao nascer (<2.500 gramas) apresentam associação com a ocorrência de fissuras labiopalatinas (Shibukawa *et al.*, 2020; Wyszynski *et al.*, 2003). No estudo de Shibukawa *et al.* (2020) verificou-se que bebês prematuros possuem o dobro de chances de ter fissuras labiopalatinas. Ainda, as crianças nascidas com peso inferior a 2500g expressaram chance 2,5 vezes maior de apresentarem fissuras labiais ou palatinas. A maioria dos bebês com fissura labiopalatina nasceram por parto cesáreo. Tal fato pode estar ligado à imaturidade na formação desses bebês, que geralmente nascem prematuros (Domingues *et al.*, 2014).

Em relação ao fator racial, Panamonta *et al.* (2015) observaram variações significativas nas taxas de prevalência de recém-nascidos com fissuras entre as etnias. Maiores índices foram registrados nos nativos americanos, japoneses e chineses. Valores intermediários foram observados em brancos, enquanto as menores taxas corresponderam à população negra. De modo semelhante, Inchingolo *et al.* (2022) encontraram que as raças asiática, branca e indígena apresentavam as maiores taxas de prevalência fissuras, ao passo que pessoas da raça negra apresentavam as menores taxas.

Em geral, as fissuras labiopalatinas são mais comumente encontradas em pessoas do sexo masculino (Freitas *et al.*, 2004; Inchingolo *et al.*, 2022). Dados revelam predileção pelo sexo masculino na ocorrência de fissura labial completa ou fissura palatina, enquanto a fissura palatina foi mais observada no sexo feminino (Mossey; Modell, 2012). Martelli *et al.* (2012) constataram diferença entre os gêneros em relação ao tipo de fissura. Houve predominância de fissuras palatinas em mulheres, enquanto homens foram mais afetados por fissuras labiais ou labiopalatinas. Ainda, observou-se maior risco de desenvolvimento de fissura labial e palatina para indivíduos do sexo masculino em comparação com o sexo feminino.

### **1.4 Fatores relacionados aos serviços de saúde**

As fissuras labiopalatinas exigem tratamento especializado e multidisciplinar, sendo geralmente possível em centros associados ao sistema nacional de saúde. A localização geográfica é um fator essencial no alcance do tratamento por pessoas acometidas por essa

anomalia. Logo, uma distribuição insatisfatória de centros de tratamento pode acarretar em menos indivíduos atendidos, afetando sensivelmente sua qualidade de vida (Souza; Roncalli, 2017; Souza; Roncalli, 2021).

O manejo e tratamento das fissuras labiopalatinas exigem um alto custo ao sistema público de saúde, pois envolve a realização de múltiplas cirurgias dada a natureza complexa dessa condição. Apesar disso, a atenção e intervenção das pessoas que possuem tais anomalias devem ser priorizadas, pois impede a exclusão social, estigmatização e consequências estéticas e funcionais que seriam mais graves mediante a ausência de tratamento (Souza; Roncalli, 2017; Souza; Roncalli, 2021).

O acesso aos serviços de saúde está diretamente associado à situação socioeconômica, atuando como um dos fatores determinantes pelo alcance ou não da população. Estudos sugerem uma associação entre pobreza e ocorrência das fissuras labiopalatinas. O nível socioeconômico mais baixo acarreta em acesso restrito a tratamentos, menor adesão ao pré-natal no início da gravidez, além da falta de informação e acompanhamento da família por profissionais de saúde. Tais fatores influenciam no conhecimento sobre impactos ocasionados por determinados hábitos na saúde do bebê, a importância de uma nutrição adequada para o nascimento saudável da criança (Mossey *et al.*, 2011; Vu *et al.*, 2022).

A ocorrência de fissuras labiopalatinas é elevada em áreas rurais. Nessas regiões, há limitação no acesso ao serviço básico de saúde pela população. Contudo, embora o acesso à saúde seja mais facilitado em zonas urbanas, estas concentram maiores índices de fissuras labiopalatinas do que as regiões rurais. Uma das possíveis explicações deriva da exposição materna a poluentes do ar, presentes nos ambientes urbanos (Zhou *et al.*, 2023). Com a melhora na qualidade dos serviços de saúde na assistência infantil em algumas regiões, a taxa de mortalidade entre crianças acometidas por fissuras labiopalatinas tem diminuído. Contudo, em países mais pobres, a mortalidade neonatal em crianças com malformações congênitas permanece alta (Salari *et al.*, 2021; WHO, 2019).

Atrasos no pré-natal e, conseqüentemente, um número insuficiente de consultas de pré-natal estão associados à maior ocorrência de fissuras labiopalatinas. A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda, no mínimo, oito consultas gestacionais. Uma no primeiro trimestre (até a 12ª semana), com 20, 26, 30, 34, 36, 38 e 40 semanas. No Brasil, considera-se como o número mínimo adequado seis consultas pré-natal, embora as diretrizes do Ministério da Saúde e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), recomendem uma consulta mensal até o sétimo mês de gestação, quinzenais no oitavo mês e semanal no nono mês gestacional (Brasil, 2022). Quando essa recomendação não é seguida, há

uma maior associação com a ocorrência de fissuras labiopalatinas (Shibukawa *et al.*, 2020; Vu *et al.*, 2022).

### 1.5 Dados de fissuras labiopalatinas no mundo

Dados do *International Perinatal Database of Typical Oral Clefts* (IPDTC) demonstraram que a prevalência média de fissuras labiopalatinas em nível global foi de 9,92 (por 10 mil nascidos vivos) em 2011 (IPDTC, 2011). Segundo o *Global Burden of Disease* (GBD), entre 1990 e 2010, as fissuras labiopalatinas apresentaram uma queda de 41,9% na sua carga global (Jin *et al.*, 2016). Os valores diferem entre os continentes e países. Segundo o IPDTC (2011), há maior prevalência em países da América do Sul, México, Canadá, Japão e regiões pontuais da Alemanha e Dinamarca, enquanto menores taxas ocorrem na Europa ocidental, Europa mediterrânea e África do Sul (IPDTC, 2011).

Por outro lado, dados do GBD 2019 revelaram maiores taxas de fissuras labiopalatinas no sul da Ásia, seguida do Oriente Médio e região norte da África, Leste Asiático, América Latina e Caribe, Europa/Ásia Central e América do Norte (Kantar *et al.*, 2023). Wang *et al.* (2023) evidenciaram que, em termos de regiões geográficas, a incidência de casos diminuiu na maioria das regiões, exceto na Oceania, África Subsaariana Ocidental, África Subsaariana Oriental, África Subsaariana Central e África Subsaariana Meridional. Ainda, em 2019 a incidência revelou-se mais alta no Sul da Ásia e a mais baixa na Oceania, além de expressar tendência decrescente em todas as regiões, exceto Caribe e África Subsaariana Meridional.

Em uma revisão sistemática conduzida por Panamonta *et al.* (2015) foi calculada a taxa de prevalência de fissuras labiopalatinas por 1000 nascidos vivos. Na Ásia, foi observado uma prevalência de 1,05 a 2,36. Na América do Norte, as taxas variaram de 0,6 a 3,92, enquanto na América do Sul, os índices oscilaram de 0,99 a 1,00. Na África, houve uma variação de 0,3 a 1,65. Em relação à Oceania, as taxas de fissuras labiopalatinas expressaram uma taxa variável de 1,21 a 1,73, com predileção de ocorrência em crianças caucasianas.

Globalmente, a incidência de fissuras labiopalatinas também é variável. A Ásia possui taxas expressivas de incidência das fissuras labiopalatinas, especialmente na região sudeste (Alonso, Brigetty, 2020; WHO, 2019). Embora um número limitado de estudos tenha sido realizado para avaliar a ocorrência das fissuras labiopalatinas na África, algumas pesquisas revelaram menores taxas nessa região (Mossey; Catilla, 2003; Mossey; Modell, 2012).

Em uma pesquisa conduzida por Vu *et al.* (2022), estimou-se que há maior ocorrência de fissuras labiopalatinas em famílias socioeconomicamente vulneráveis. Pesquisas atuais indicam que há maior ocorrência destas malformações congênitas em centros urbanos (Vu *et*

*al.*, 2022; Zhou *et al.*, 2023). A respeito da distribuição global dessa malformação em relação à etnia, constatou-se que grupos imigrantes possuem taxas mais semelhantes ao seu país de origem do que os índices dos países que habitam após a imigração (Mossey; Modell, 2012).

### **1.6 Dados de fissuras labiopalatinas no Brasil**

No cenário nacional, a estimativa da taxa é de 5,86 (por 10 mil nascidos vivos). Isso permite inferir que nasce uma criança com fissura labiopalatina a cada 1.893 nascimentos no país (Sousa, Roncalli, 2017). Dados extraídos do Sistema Nacional de Nascidos Vivos (SINASC) do período de 2009 a 2013, revelaram que de 14.446.425 crianças nascidas vivas no Brasil, 7.642 apresentavam algum tipo de fissura labiopalatina (Sousa, Roncalli, 2017).

No estudo ecológico conduzido por Shibukawa *et al.* (2020), no qual utilizou-se dados provenientes do SINASC de 2005 a 2016, observou-se que a média nacional foi de 0,51 (por 1 mil nascidos vivos). As maiores taxas foram registradas na região Sudeste, apresentando valores superiores em relação ao índice nacional (0,76/1000 para o Sudeste e 0,54/1000 para a taxa média nacional). As menores taxas foram observadas nas regiões Nordeste e Norte (0,39 e 0,45 a cada 1000 nascidos vivos, respectivamente).

No entanto, erros de diagnóstico, omissões, preenchimento inadequado de prontuários, bem como erros de digitação e codificação podem gerar um sub registro das informações. No geral, o índice de subnotificação é maior nas regiões Norte e Nordeste do país (Nunes; Pereira; Queluz, 2010; Pedraza, 2012).

Ao longo do período analisado, notaram-se oscilações nas taxas entre as regiões e uma tendência de crescimento da média na região Centro-Oeste. Vale destacar que, apesar de algumas regiões terem demonstrado valores baixos ou oscilatórios ao longo dos anos, a ocorrência de fissuras labiopalatinas demonstrou uma tendência crescente, especialmente nas regiões Nordeste e Sudeste (Shibukawa *et al.*, 2020).

No país, a atenção e tratamento às pessoas acometidas por fissuras labiopalatinas conta com o financiamento pelo governo federal por meio do Sistema Único de Saúde (SUS). A Rede de Referência no Tratamento de Deformidades Craniofaciais (RRTDCF), criada pelo Ministério da Saúde em 1998 é constituída por vários centros especializados no tratamento das fissuras labiopalatinas e seguem as diretrizes preconizadas pela *American Cleft Palate-Craniofacial Association* (ACPA). Recomenda-se a cirurgia de fechamento labial primário no período dos 12 meses de vida ou antes, caso apresente segurança ao neonato. Em relação à intervenção cirúrgica no palato, esta deve ocorrer até os 18 meses de idade (Sousa, Roncalli, 2017).

## 2 CAPÍTULO I

Formatado com base nas normas do periódico *Journal of Public Health Dentistry* (2023 JCR 1.8)

### **Fatores sociodemográficos associados à incidência de fissuras labiopalatinas no Brasil de 2001 a 2022: uma análise espacial**

Socio-demographic factors associated with the incidence oral clefts in Brazil from 2001 to 2022: a spatial analysis

Luis Gustavo Souza Santos, DDS<sup>1</sup>, Vandilson Rodrigues, DDS, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dentistry Graduate Program, Federal University of Maranhão, São Luís, Brazil

#### **Correspondence:**

Luís Gustavo Souza Santos, Dentistry Graduate Program, Federal University of Maranhão, Av. dos Portugueses, 1966, São Luís, Maranhão, 65080-805, Brazil

**E-mail:** souza.luis@discente.ufma.br

#### **Declaration of Competing Interest**

The authors declare no conflicts of interest.

#### **Funding**

This research was supported by the Brazilian Coordination for Higher Education Personnel Improvement (CAPES) [Finance Code 001].

#### **ORCID**

Luís Gustavo Souza Santos, <https://orcid.org/0000-0002-2427-7974>

Vandilson Rodrigues, <https://orcid.org/0000-0002-6785-7864>

#### **Resumo**

**Objetivos:** Identificar os fatores sociodemográficos associados à ocorrência de fissuras labiopalatinas em recém-nascidos no Brasil, de 2001 a 2022, por meio de uma análise de

agrupamento espacial desses fatores em municípios com perfis de alto e baixo risco.

**Métodos:** Um estudo ecológico retrospectivo foi realizado com dados de 2001 a 2022 extraídos do Sistema de Informação de Nascidos Vivos (SINASC). A unidade espacial foi município brasileiro. As variáveis coletadas foram idade e escolaridade materna, dados perinatais e cor/etnia do recém-nascido. Foram criados mapas temáticos, calculadas as taxas de incidência e os índices Moran local e global univariado e bivariados foram estimados para mensurar a autocorrelação espacial entre os indicadores.

**Resultados:** A taxa de nascidos vivos com fissura labiopalatina no período foi de 0,51/1000. Os cinco municípios brasileiros que apresentaram as maiores taxas no período eram localizados em estados das regiões Sul e Sudeste. Os clusters alto/alto incluíram 234 municípios, concentrados principalmente nas regiões Sul e Sudeste. Por outro lado, os clusters baixo/baixo incluíram 431 municípios, concentrados principalmente na região Nordeste. Observou-se uma relação espacialmente negativa entre taxa de nascidos com fissura lábio palatina e percentual de gestante com idade até 19 anos ( $I = -0,162$ ) e positiva com faixa etária de 35 anos ou mais ( $I = 0,164$ ). Observou-se relações positivas da taxa de nascidos com fissuras lábio palatinas percentual de nascimentos pré-termo e percentual de nascidos com baixo peso ( $I = 0,113$ ) nos municípios vizinhos. Observou-se relação positiva com percentual de nascidos brancos ( $I = 0,257$ ), e negativa com nascidos pretos e pardos ( $I = -0,071$  e  $-0,244$ ). Não houve relação com a etnia indígena.

**Conclusões:** Os achados deste estudo sugerem que fatores perfil das gestantes por faixa etária, dados perinatais e cor/etnia dos recém nascidos pode estar relacionada com agrupamentos de municípios com altas e baixas incidências de nascidos com fissuras labiopalatinas concentradas em regiões diferentes no Brasil.

**Palavras-chave:** Fissuras labiopalatinas; Epidemiologia; Análise espacial; Brasil.

## Abstract

**Objectives:** To identify sociodemographic factors associated with the occurrence of cleft lip and palate in newborns in Brazil, from 2001 to 2022, by analyzing the spatial clustering of these factors in municipalities with high and low risk profiles.

**Methods:** A retrospective ecological study was carried out using data from 2001 to 2022 extracted from the Live Birth Information System (SINASC). The spatial unit was a Brazilian municipality. The variables collected were maternal age and schooling, perinatal data and skin-color/ethnicity of the newborn. Thematic maps were created, incidence rates were calculated and local and global univariate and bivariate Moran indices were estimated to measure spatial autocorrelation between indicators.

**Results:** The rate of live births with cleft lip and palate in the period was 0.51/1000. The five Brazilian municipalities with the highest rates in the period were located in states in the South and Southeast regions. The high/high clusters included 234 municipalities, mainly concentrated in the South and Southeast. On the other hand, the low/low clusters included 431 municipalities, mainly concentrated in the Northeast region. There was a negative spatial relationship between the rate of births with cleft lip and palate and the percentage of pregnant women aged up to 19 (Moran's  $I = -0.162$ ) and a positive relationship with those aged 35 or over (Moran's  $I = 0.164$ ). There was a positive relationship between the rate of births with cleft lip and palate, the percentage of preterm births and the percentage of low-birth-weight births (Moran's  $I = 0.113$ ) in neighboring municipalities. There was a positive relationship with the percentage of white births (Moran's  $I = 0.257$ ), and a negative relationship with black and brown births (Moran's  $I = -0.071$  and  $-0.244$ ). There was no relationship with indigenous ethnicity.

**Conclusions:** The findings of this study suggest that factors profiling pregnant women by age group, perinatal data and color/ethnicity of newborns may be related to clusters of municipalities with high and low incidences of births with cleft lip and palate concentrated in different regions of Brazil.

**Keywords:** Oral Clefts; Epidemiology; Spatial Analysis; Brazil.

## **Introdução**

As fissuras labiopalatinas são malformações congênitas resultantes de falhas nos processos embriológicos de fusão das proeminências faciais durante o desenvolvimento fetal. Estas anomalias podem afetar o lábio, o palato ou ambos, variando em lateralidade e extensão. Sua etiologia ainda não está totalmente esclarecida, mas possui natureza multifatorial, estando associada a fatores genéticos, como mutações e polimorfismo, além de fatores ambientais, incluindo deficiência nutricional, hábitos como tabagismo, consumo de álcool e uso de drogas no período gestacional (Paranaíba *et al.*, 2010; Fonseca-Souza *et al.*, 2022).

Essas malformações estão frequentemente associadas a complicações funcionais e estéticas (Freitas *et al.*, 2012; Salari *et al.*, 2021). Os indivíduos acometidos frequentemente enfrentam desafios na fonação, nutrição e desenvolvimento craniofacial. Além disso, os estigmas sociais associados às fissuras labiopalatinas podem resultar em dificuldades emocionais e de socialização. Assim, seu manejo requer uma abordagem multidisciplinar, envolvendo profissionais de diversas áreas, como odontologia, fonoaudiologia, cirurgia plástica e psicologia (Mossey *et al.*, 2011; Paradowska-Stolarz, Mikulewicz, Duś-Ilnicka, 2022; Santos *et al.*, 2021).

A compreensão dos fatores associados à ocorrência dessas malformações é fundamental para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e cuidado (Abreu *et al.*, 2016; Shibukawa *et al.*, 2019; Sousa, Roncalli, 2017). Até onde se sabe, os estudos brasileiros que investigaram os fatores relacionados à incidência de fissuras labiopalatinas em agrupamentos espaciais se limitaram a regiões específicas do país. Portanto, essa investigação em nível nacional buscou fornecer dados acerca dos fatores de risco comunitários. A análise das tendências espaço-temporais dos fatores relacionados à ocorrência de fissuras labiopalatinas, considerando o cenário sociodemográfico dos municípios e regiões pode auxiliar na formulação de políticas públicas, bem como no

direcionamento estratégico de recursos. A expressão destes dados em agrupamentos espaciais oriundos da análise espacial permite detectar quais municípios e seus territórios vizinhos possuem maior incidência de fissuras labiopalatinas, seus fatores relacionados e situação sociodemográfica, permitindo intervenções mais efetivas. Logo, os dados podem ajudar na criação de medidas de assistência às famílias e indivíduos acometidos pelas fissuras labiopalatinas, considerando grupos étnicos, sociais e territórios mais vulneráveis.

Dessa forma, esta pesquisa pretende identificar agrupamentos de municípios com taxas altas ou baixas de nascidos vivos com fissuras labiopalatinas e investigar possíveis relações com fatores sociodemográficos nos municípios brasileiros a partir de dados de base nacional disponibilizados pelo Ministério da Saúde do Brasil de 2001 a 2022.

## **Metodologia**

### *Desenho de estudo*

Foi conduzido um estudo observacional ecológico de base nacional, tendo cada município do Brasil como unidade espacial. Os dados foram extraídos do Sistema Nacional de Nascidos Vivos (SINASC), gerenciado pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. Para a análise de série temporal, foram considerados os dados dos anos de 2001 a 2022.

### *Base de dados*

O presente estudo utilizou dados secundários coletados no Sistema Nacional de Nascidos Vivos, gerenciado pela Secretaria de Vigilância em Saúde em nível nacional. O SINASC contém dados sobre nascimentos ocorridos em todo o território nacional e informações sobre natalidade para todos os níveis de atenção à saúde. O sistema obtém os dados a partir da Declaração de Nascidos Vivos (DN), documento obrigatório em todo o território brasileiro. O monitoramento das estatísticas relativas aos nascidos vivos

contribui para uma melhor gestão em saúde através do conhecimento da situação de saúde da população, permitindo políticas e ações de vigilância no âmbito materno-infantil.

#### *Variável dependente*

A taxa de nascidos vivos com fissuras labiopalatinas foi investigada como variável dependente. Classificam-se como fissuras labiais: fenda labial bilateral, fenda labial mediana e fenda labial unilateral. As fissuras palatinas incluem: fenda do palato duro, fenda do palato mole, fenda do palato duro com fenda do palato mole, fenda da úvula e fenda palatina não especificada. As fissuras labiopalatinas são classificadas como: a) fenda do palato duro com fenda labial bilateral; b) fenda do palato duro com fenda labial unilateral; c) fenda do palato mole com fenda labial bilateral; d) fenda do palato mole com fenda labial unilateral; e) fenda dos palatos duro e mole com fenda labial bilateral; f) fenda dos palatos duro e mole com fenda labial unilateral; g) fenda do palato com fenda labial bilateral não especificada; h) fenda do palato com fenda labial unilateral não especificada.

#### *Variáveis independentes*

Para a avaliação dos fatores sociodemográficos associados foram coletados dados relacionados à mãe e ao recém-nascido. As informações referentes à mãe foram faixa etária: a) idade (até 19 anos e maior que 35 anos); b) instrução/escolaridade (menos que 7 anos de estudo completos); c) número de consultas pré-natal (menos que 7 consultas); d) grupos de Robson (Grupo 6 – Todos partos pélvicos em nulíparas; Grupo 7 – Todos partos pélvicos em múltiparas, incluindo cesárea prévia; Grupo 8 - Todas gestações múltiplas, incluindo cesárea prévia; Grupo 9 - Todas apresentações anormais, incluindo cesárea prévia; Grupo 10 - Todas gestantes com feto único e cefálico, <36 semanas, incluindo cesárea prévia). Acerca dos dados relacionados ao recém-nascido foram coletados: a) sexo (masculino, feminino); b) cor/raça (branca, preta, amarela, parda,

indígena); c) duração da gestação (<37 semanas de gestação e >42 semanas); d) peso ao nascer (menor que 2500 gramas).

### *Análise espaço-temporal*

Na análise espacial, o município foi adotado como unidade amostral dos dados agrupados. Foram analisados os indicadores de taxa de nascidos vivos com fissuras labiopalatinas por 1.000 nascidos vivos, de acordo com as informações sobre localização espacial e dados temporais (referentes às populações dos anos 2001 e 2022). Os *clusters* espaciais foram identificados como agrupamentos de municípios. A matriz de vizinhança, os índices de Moran local e global univariado e bivariados foram calculados. Dessa forma, foi realizada uma análise de autocorrelação espacial (Global Moran's I) usando o GeoDa versão 1.16.0.12 para determinar a relação espacial. O índice I de Moran local também foi estimado e o gráfico de dispersão do Indicador Local de Associação Espacial (LISA) foi obtido. Esse índice I de Moran local é dividido em cinco tipos de autocorrelação e expresso como não significativo, *clusters* alto-alto (AA), *clusters* baixo-baixo (BB), *outliers* baixo-alto (BA) e *outliers* alto-baixo (AB). As operações de geocodificação e construção dos mapas temáticos foram feitas no software QGIS versão 2.18. Todas as análises foram realizadas em nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

### **Resultados**

O presente estudo incluiu dados de 64.053.752 nascidos vivos no Brasil no período de 2001 a 2022. A Figura 1 ilustra a distribuição das taxas por 1000 nascimentos no Brasil. Observou-se que a taxa de nascidos vivos com fissura labiopalatina no Brasil no período foi de 0,51/1000. Os cinco municípios brasileiros que apresentaram as maiores taxas no período foram: Monte Alegre dos Campos (RS), Jardinópolis (SC), Turmalina (SP), Casa Grande (MG) e Nova Boa Vista (RS), todos com taxas maiores que 5/1000 (Figura 1A). Os dados revelam que 58,11% dos municípios apresentaram taxas

menores que 0,50/1000 (Figura 1B). Na análise comparativa, observou-se que a região Sul apresentou taxas mais elevadas quando comparado às demais macrorregiões brasileiras, enquanto que o Norte e Nordeste apresentaram as taxas mais baixas no período (Figura 1C).

A Figura 2 apresenta o mapa da análise de *cluster* utilizando o índice Moran local univariado (Moran's  $I = 0,121$ ). Os *clusters* alto/alto incluíram 234 municípios, concentrados principalmente nas regiões Sul e Sudeste. Por outro lado, os *clusters* baixo/baixo incluíram 431 municípios, concentrados principalmente na região Nordeste.

A Figura 3 apresenta a análise do índice Moran local bivariado da taxa de nascidos com fissura labiopalatina por faixa etária da gestante. Observou-se uma relação espacialmente negativa e significativa entre taxa de nascidos com fissura labiopalatina e percentual de gestante com idade até 19 anos (Moran's  $I = -0,162$ ) e positiva e significativa com faixa etária de 35 anos ou mais (Moran's  $I = 0,164$ ). Destaca-se que municípios com elevadas taxas de nascidos com fissura labiopalatina possuem municípios vizinhos com elevado percentual de gestantes com idade de 35 anos ou mais e vizinhos menores percentuais de gestantes com idade até 19 anos. Este comportamento espacialmente é identificado principalmente na região Sul do Brasil.

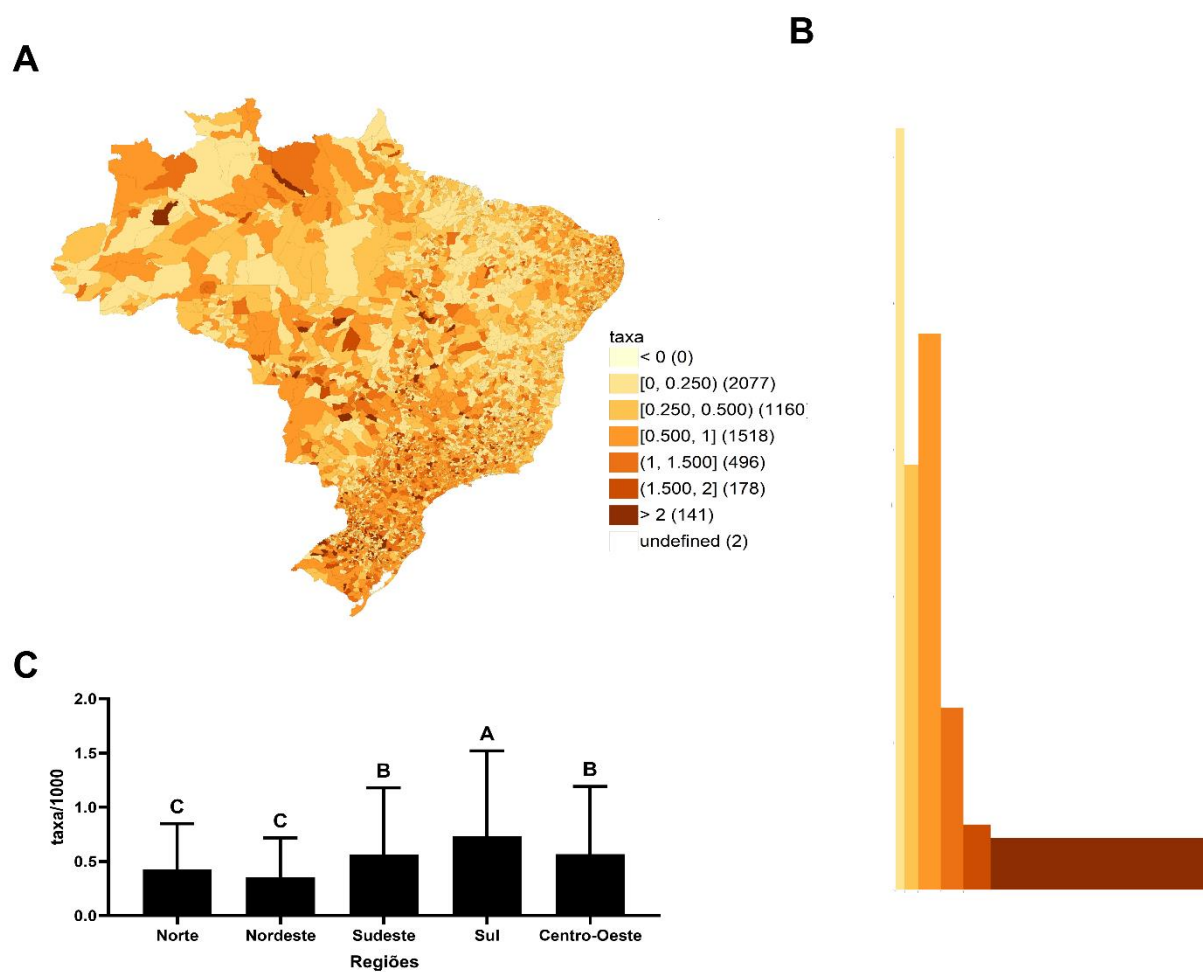
Além disso, observou-se uma relação negativa e significativa entre taxa de nascidos com fissura labiopalatina e percentual de gestantes com escolaridade menor que 7 anos nos municípios vizinhos (Moran's  $I = -0,155$ ). Destaca-se que 992 municípios podem classificados como baixo-alto, ou seja, baixas taxas foram observadas em municípios com vizinhos que apresentavam elevado percentual de gestante com escolaridade baixa, principalmente nas regiões Norte e Nordeste do Brasil (Figura 4).

A Figura 5 apresenta a relação espacial da taxa de nascidos com fissura labiopalatina e dados perinatais. Observou-se relação positiva da taxa de nascidos com

fissuras labiopalatinas e percentual de nascimentos pré-termo (Moran's  $I = 0,084$ ), bem como percentual de fissuras labiopalatinas e percentual de nascidos com baixo peso (Moran's  $I = 0,113$ ) nos municípios vizinhos. Aglomerados alto-alto foram identificados principalmente no Sul e Sudeste, enquanto aglomerados baixo-baixo estavam concentrados no Nordeste e Norte do Brasil.

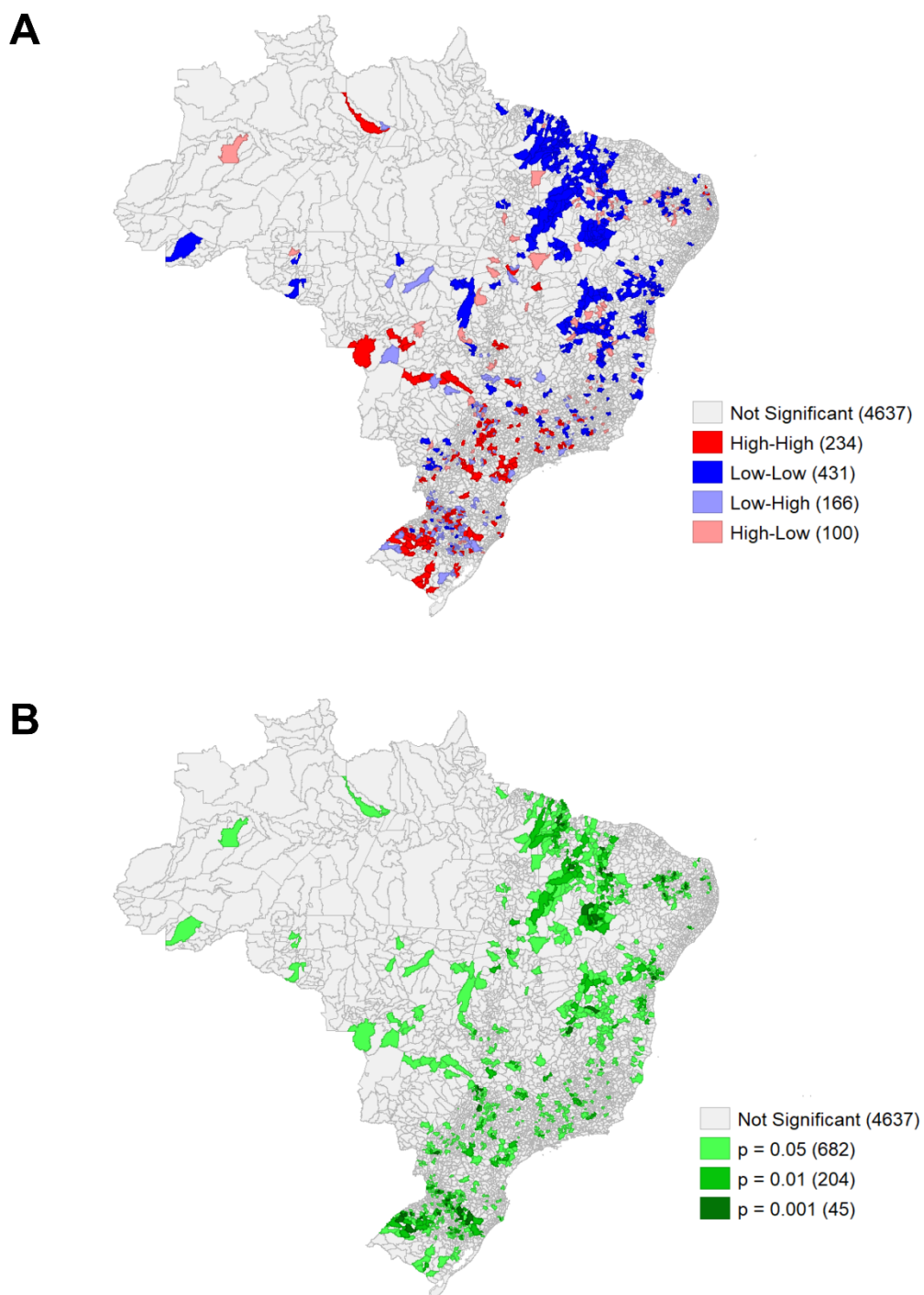
A Figura 6 apresenta a relação espacial da taxa de nascidos com fissura labiopalatina com cor da pele/etnia dos nascidos. Observou-se relação positiva com percentual de nascidos brancos (Moran's  $I = 0,257$ ), e negativa com nascidos pretos e pardos (Moran's  $I = -0,071$  e  $-0,244$ ). Não houve relação com a etnia indígena.

**Figura 1. Distribuição espacial das taxas de nascidos vivos com fissuras labiopalatinas no Brasil (A), número de municípios por categoria (B) e análise comparativa das taxas por macrorregião (C).**



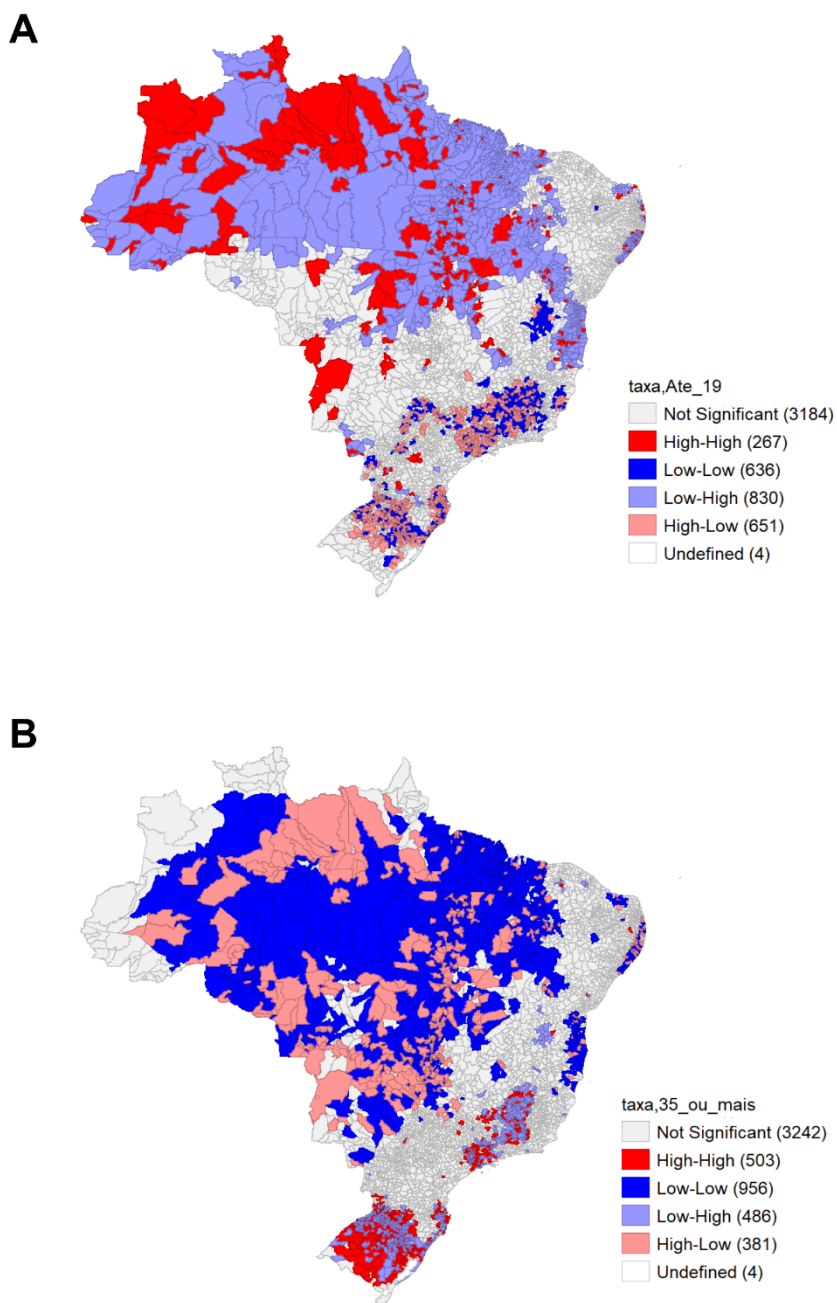
Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

**Figura 2. Mapas dos aglomerados (*Cluster maps*) espaciais do Índice de Moran Local Univariado para as taxas de nascidos vivos com fissuras labiopalatinas no Brasil (A) e mapa de valores de significância (B).**



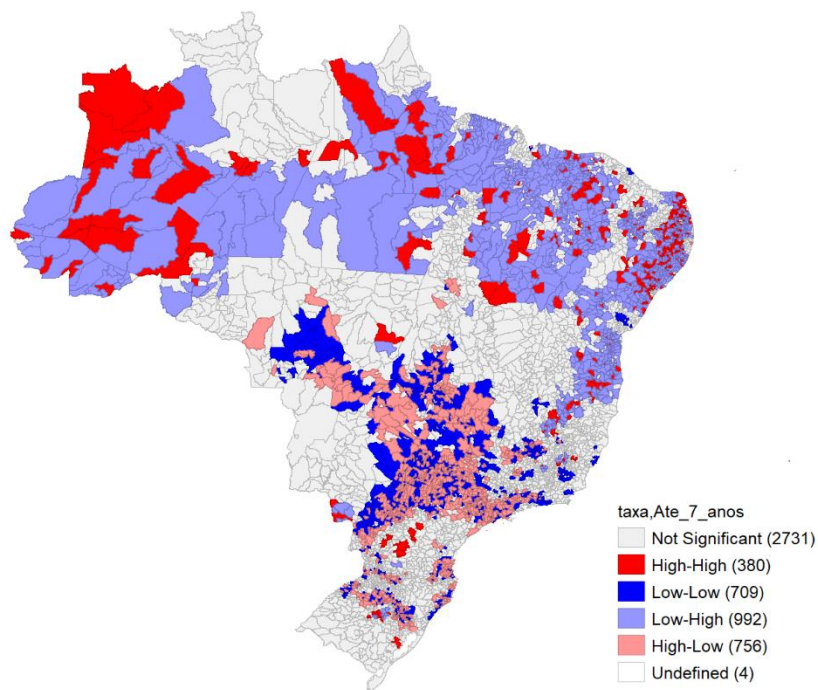
Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

**FIGURA 3. Mapas dos aglomerados (*Cluster maps*) espaciais do Índice de Moran Local Bivariado para as taxas de nascidos vivos com fissuras labiopalatinas considerando o percentual de gestante com idade até 19 anos (A) e percentual de gestantes com idade 35 ou mais (B).**



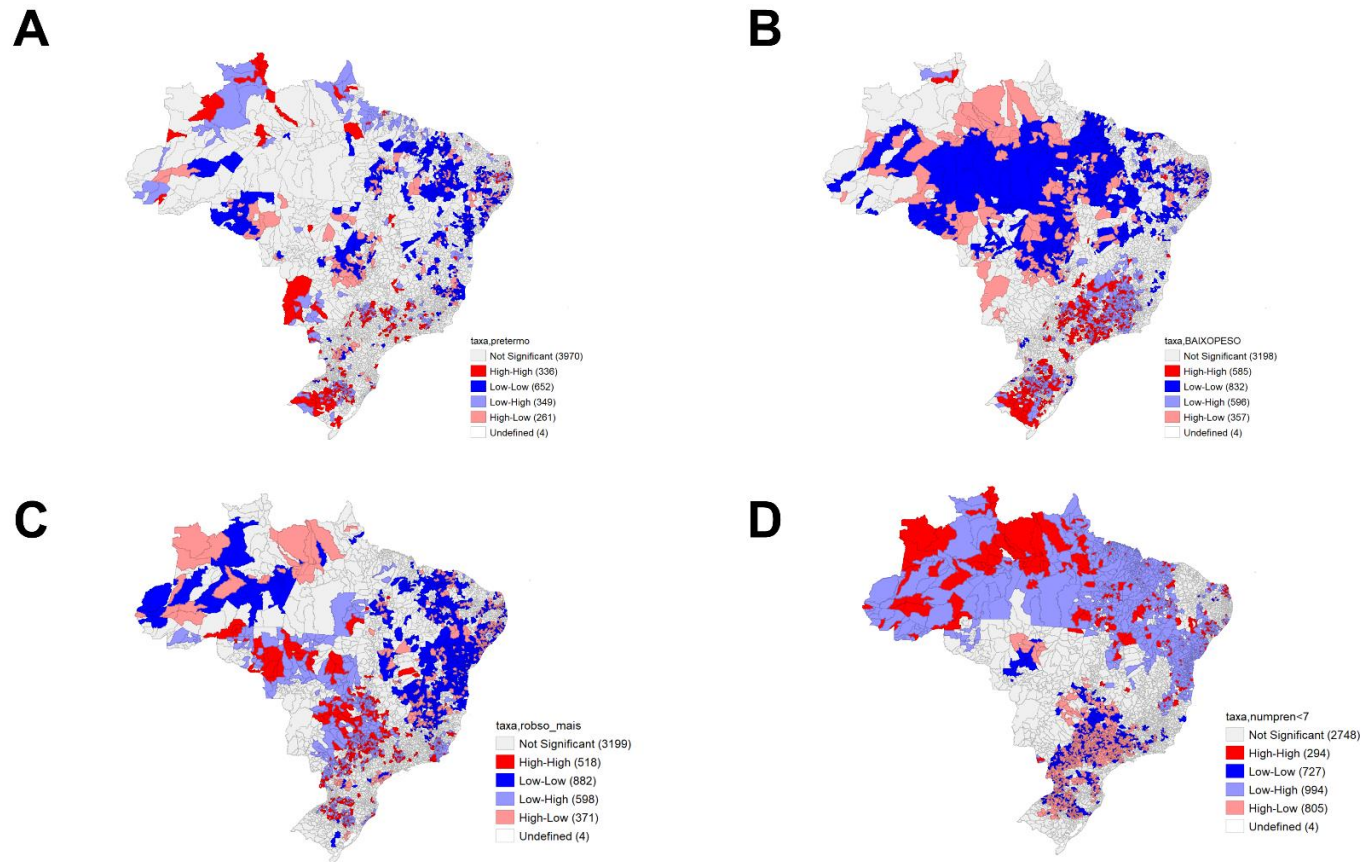
Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

**FIGURA 4. Mapas dos aglomerados (*Cluster maps*) espaciais do Índice de Moran Local Bivariado para as taxas de nascidos vivos com fissuras labiopalatinas considerando o percentual de gestante com escolaridade de até 7 anos de estudo completo.**



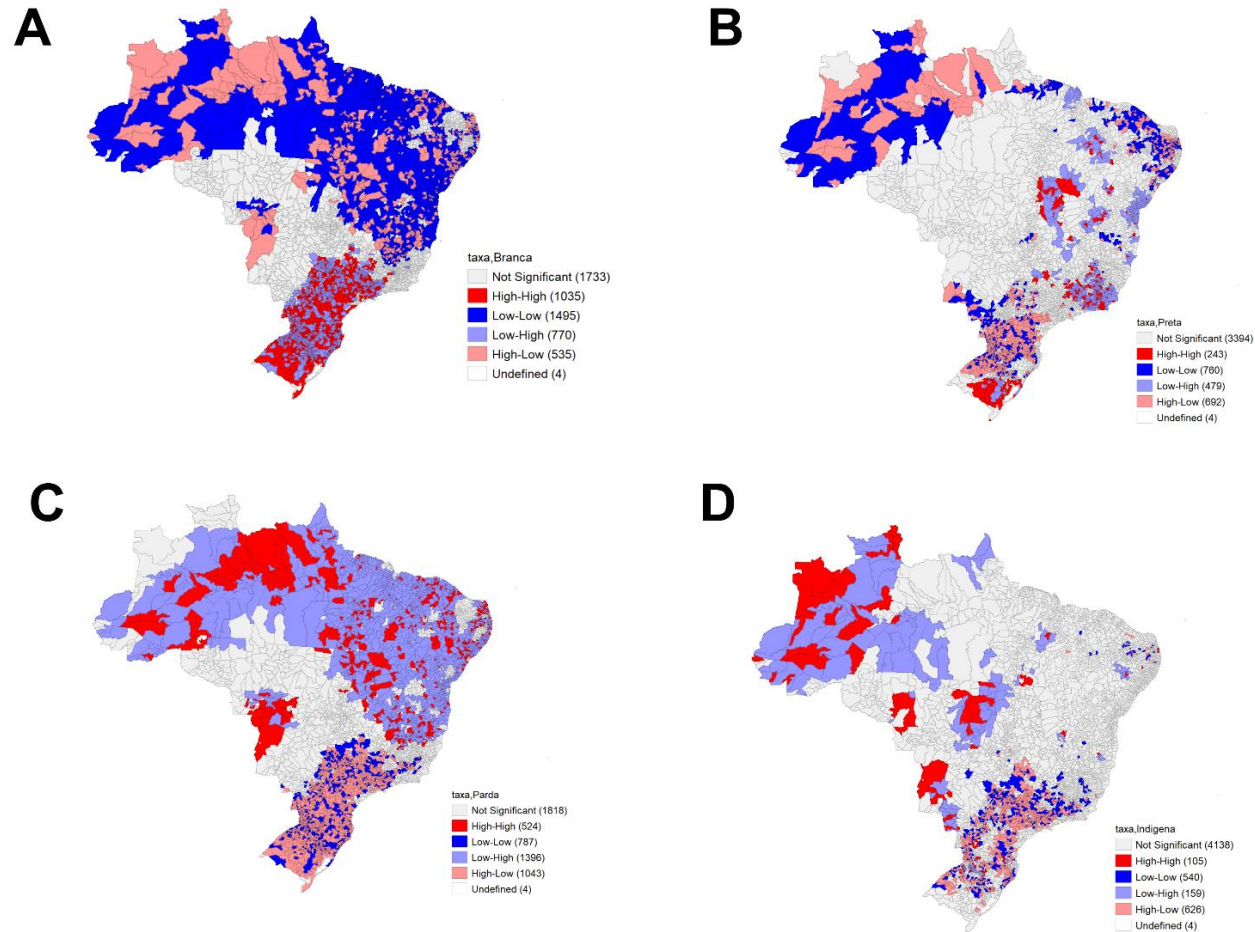
Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

**FIGURA 5.** Mapas dos aglomerados (*Cluster maps*) espaciais do Índice de Moran Local Bivariado para as taxas de nascidos vivos com fissuras labiopalatinas considerando o percentual de nascimento com nascimento pré-termo (A), baixo peso ao nascer (B), Classificação de Robson maior que grupo 6 (C) número de consulta pré-natal menor que 7 (D).



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

**FIGURA 6.** Mapas dos aglomerados (*Cluster maps*) espaciais do Índice de Moran Local Bivariado para as taxas de nascidos vivos com fissuras labiopalatinas considerando o percentual de nascimento por etnia/cor da pele branca (A), preta (B), parda (C) e indígena (D).



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

## Discussão

Os achados principais do presente estudo sugerem que há uma variedade de fatores sociodemográficos e perinatais associados à incidência de fissuras labiopalatinas no Brasil ao longo de duas décadas.

De acordo com a análise, a região Sul apresentou a maior taxa de nascidos vivos com fissuras labiopalatinas em comparação com as demais regiões brasileiras, enquanto a região Nordeste registrou a menor taxa. Esses resultados mostram-se convergentes com achados disponíveis na literatura (Abreu *et al.*, 2016; Shibukawa *et al.*, 2019; Silva *et al.*, 2018; Sousa; Roncalli, 2017). Uma explicação para essa diferença diz respeito ao fato de que as regiões Norte e Nordeste concentram uma maior população preta e parda, a qual está associada uma menor ocorrência de fissuras labiopalatinas. Por outro lado, o Sul e o Sudeste são formados predominantemente por indivíduos brancos, cuja etnia apresenta uma maior incidência de fissuras labiopalatinas (Sousa; Roncalli, 2017). Outro fator a ser considerado é a subnotificação de casos, que ocorre com maior frequência nas regiões mais pobres do país. Isso pôde ser observado na ausência de registros no SINASC ao longo de vários anos, principalmente em municípios da região Norte.

Embora o Norte e Nordeste do país tenham obtido menores taxas, alguns estudos demonstram uma tendência crescente de casos de fissuras labiopalatinas nessas regiões (Abreu *et al.*, 2016; Silva *et al.*, 2018; Shibukawa *et al.*, 2019). Tal evidência pode ser explicada por mudanças nos fatores de risco para o desenvolvimento dessas malformações, como exposições teratogênicas ambientais e hábitos maternos. Além disso, investimentos no Sistema Único de Saúde, incluindo melhoria na vigilância e maior cobertura dos serviços de saúde, capacitação pessoal e estrutural dos centros de saúde contribuem para maior notificação de nascimentos com fissuras labiopalatinas, atenuando as subnotificações (Abreu *et al.*, 2016; Matos *et al.*, 2020).

A respeito dos fatores maternos, os achados demonstraram que gestantes com idade menor ou igual a 19 anos apresentaram relação negativa com a ocorrência de fissuras labiopalatinas nos recém-nascidos. Em outras palavras, mães mais jovens não configuraram um risco para o desenvolvimento dessas malformações congênitas. Não existe consenso na literatura a respeito da idade materna como fator de risco para as fissuras labiopalatinas. Na pesquisa de Monlleó *et al.* (2017) realizada em maternidades de um estado do Nordeste, revelou que somente 15% dos casos de nascidos com fissuras labiopalatinas estavam associados a mães de idade inferior a 19 anos, indicando uma baixa relação. Contrariamente, um estudo de caso-controle feito na China indicou que mães com idade menor que 19 anos possuíam maior chance de conceber filhos com fissuras labiopalatinas (Lin; Shu; Tang, 2014). Zhou *et al.* (2020) demonstraram em seus resultados que mães com idade inferior a 19 anos configurou um risco para o desenvolvimento de fissura labiopalatina na gestação.

Por outro lado, mães com idade igual ou superior a 35 anos demonstraram associação positiva significativa com a incidência de fissuras labiopalatinas, convergindo com os achados de Shibukawa *et al.* (2019). Uma pesquisa desenvolvida por Jamilian *et al.* (2017) no Irã indicou que idade materna superior a 35 anos representou um fator de risco para as fissuras labiopalatinas. Com o avanço da idade, o envelhecimento dos óvulos compromete a integridade dessa estrutura, bem como a maior idade ser acompanhada de doenças crônicas em determinados casos. Tais fatores interferem no desenvolvimento fetal, o que pode explicar a associação entre fissuras labiopalatinas e maior idade materna. Ademais, a exposição a efeitos de medicamentos, modificações quantitativas e qualitativas nos gametas e maior permeabilidade placentária podem contribuir na ocorrência das fissuras labiopalatinas em recém-nascidos (Abreu *et al.*, 2016; Cosme; Lima; Barbosa, 2017; Shibukawa *et al.*, 2019).

O fator nível de escolaridade mostrou-se negativamente relacionado à ocorrência de fissuras labiopalatinas. Tal resultado também foi evidenciado por Shibukawa *et al.* (2019), no qual houve baixa relação entre menor escolaridade e maior chance de desenvolvimento dessa malformação durante a gestação. Contrariamente, alguns estudos evidenciaram que a baixa escolaridade possui relação com a maior ocorrência dessa malformação (Dvivedi; Dvivedi, 2012; Lin; Shu; Tang, 2014; Moura *et al.*, 2017). Da mesma forma, em um estudo brasileiro (Alves; Moura; Freitas, 2019), detectou-se maior ocorrência de fissuras labiopalatinas em famílias com baixo nível de escolaridade. A associação entre a malformação e baixo índice socioeconômico pode ser explicada pela dificuldade de acesso ao serviço de saúde, além de maior tabagismo e nutrição deficiente terem sido observados em famílias com menor instrução em comparação com aquelas de maior escolaridade (Escoffié-Ramírez *et al.*, 2010; Krapels *et al.*, 2006; Lin; Shu; Tang, 2014).

Possivelmente, tal relação não foi observada neste estudo em função do SINASC conter em seus registros somente os dados relacionados aos nascidos vivos. Logo, considerando que a baixa escolaridade possui associação com mortalidade neonatal, os casos de óbito de recém-nascidos antes ou depois do parto não são contabilizados. Portanto, tal fato pode contribuir para a subnotificação de casos natimortos com fissuras labiopalatinas (Silva *et al.*, 2024).

No presente estudo, as variáveis nascimento pré-termo e baixo peso ao nascer demonstraram forte relação positiva com fissuras labiopalatinas. Tais resultados estão de acordo com Silva *et al.* (2018), cuja análise dos fatores de risco e comorbidades de pacientes com fissuras labiopalatinas revelou sua relação com a prematuridade e o baixo peso ao nascer. Adicionalmente, Pawluk *et al.* (2017), ao avaliarem fatores geográficos, socioeconômicos e sua relação com fissuras labiopalatinas na população argentina,

observaram uma relação positiva com baixo peso ao nascer e prematuridade. A provável explicação para a associação entre tais fatores é o fato de que a via de nascimento de bebês com fissuras labiopalatinas geralmente é a cesariana agendada, a qual pode ocorrer antes da fase intrauterina de ganho de peso do bebê, configurando um nascimento pré-termo (Shibukawa *et al.*, 2019).

Quanto à etnia, foram observadas diferenças nas taxas de fissuras labiopalatinas entre os grupos étnicos. Houve maior relação entre as malformações e indivíduos brancos, enquanto a baixa relação foi observada em indivíduos negros, corroborando com achados prévios na literatura (Mossey; Modell, 2012; Panamonta, 2015). Entretanto, um estudo detectou que houve maior prevalência de casos de fissuras labiopalatinas em nascidos vivos não-brancos, totalizando 83,7% dos casos (Cavalcanti *et al.*, 2019). De maneira similar, maiores taxas de fissuras labiopalatinas foram observadas em nascidos pardos de acordo com um estudo conduzido no nordeste brasileiro (Figueirêdo *et al.*, 2011). Ao contrário dos estudos de Dixon *et al.* (2011) e Mossey *et al.* (2011), no presente estudo não foi encontrado relação entre etnia indígena e fissuras labiopalatinas. A variação de ocorrência das fissuras labiopalatinas em relação à etnia pode ser explicada pela miscigenação da população brasileira, suas influências genótípicas e a falta de padronização na classificação étnica dentro do registro de nascidos vivos (Silva *et al.*, 2023).

O presente estudo possui algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. A subnotificação dos casos é o principal fator limitante, pois afeta a coleta e análise dos dados. Houve ausência de registros de nascimentos com fissuras labiopalatinas em diversos períodos dentro do recorte temporal desta pesquisa, o que sugere uma possível perda de informações devido à falta de registros. Por se tratar de dados secundários, sua qualidade depende da capacitação das equipes de saúde que

acompanham os nascimentos para identificar alterações de saúde nos recém-nascidos. Tal fato é essencial para fornecer informações que orientem o planejamento em saúde, além de evitar a ausência de dados sobre os nascimentos por município ou região.

Ainda, por conta do volume de informações, não foram analisados fatores genéticos, geográficos e da rede de saúde. Para a avaliação dessas variáveis e sua associação com as fissuras labiopalatinas, sugere-se que pesquisas futuras sejam feitas. As limitações próprias do modelo de estudo ecológico não permitem estabelecer inferências causais entre as variáveis analisadas.

Apesar disso, o estudo possui pontos fortes, dentre os quais destacam-se sua dimensão nacional e seu caráter amplo, com grande amostra. São escassos os estudos com dados populacionais de abrangência nacional que avaliaram os fatores associados à incidência de fissuras labiopalatinas no Brasil. Até onde sabemos, este parece ser o primeiro estudo a analisar a relação entre os fatores sociodemográficos e perinatais associados à incidência de fissuras labiopalatinas nos municípios brasileiros, detectando as similaridades entre cada município e os municípios vizinhos. Essa análise espacial permite a observação de agrupamentos com características em comum, o que pode ser útil para subsidiar o planejamento e formulação de políticas públicas e realocar recursos para as regiões com maior necessidade.

### **Conclusão**

Os achados deste estudo sugerem que fatores sociodemográficos e perinatais podem estar relacionados à incidência de fissuras labiopalatinas no Brasil. A identificação dos agrupamentos com maior e menor incidência permite investigações mais direcionadas, detectando fatores associados às fissuras labiopalatinas. Ademais, o conhecimento acerca dos determinantes que influenciam a ocorrência dessas malformações pode auxiliar na formulação de intervenções em saúde nas regiões afetadas.

## Referências

Abreu MHNG, Lee KH, Luquetti DV, Starr JR. Temporal trend in the reported birth prevalence of cleft lip and/or cleft palate in Brazil, 2000 to 2013: Time Trend of Cleft Lip and Cleft Palate. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* [Internet]. 2016;106(9):789–92. <http://dx.doi.org/10.1002/bdra.23528>

Alves L, Rios Moura J, Souza Freitas V. Análise epidemiológica das fissuras labiais e/ou palatinas no município de Feira de Santana: estudo de corte transversal. *J Dent Pub H* [Internet]. 2019;10(1):24–32. <http://dx.doi.org/10.17267/2596-3368dentistry.v10i1.2244>

Cavalcanti LA, Catão ES, Virgínio TF, Medeiros NA, Correia GS, Helena F Fernandes, Ribeiro BAC, Alidianne FCC. An ecological study on orofacial clefts in northeastern Brazil. *Acta Fac Medicae Naissensis* [Internet]. 2019;36(3):102–9. <http://dx.doi.org/10.5937/afmna19021021>

Cosme HW, Lima LS, Barbosa LG. prevalência de anomalias congênitas e fatores associados em recém-nascidos do município de São Paulo no período de 2010 a 2014. *Rev Paul Pediatr* [Internet]. 2017;35(1):33–8. <http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/2017;35;1;00002>

Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet* [Internet]. 2011;12(3):167–78. <http://dx.doi.org/10.1038/nrg2933>

Dvivedi J, Dvivedi S. A clinical and demographic profile of the cleft lip and palate in Sub-Himalayan India: A hospital-based study. *Indian J Plast Surg* [Internet]. 2012;45(1):115–20. <http://dx.doi.org/10.4103/0970-0358.96602>

Escoffié-Ramírez M, Medina-Solís CE, Pontigo-Loyola AP, Acuña-González G, Casanova-Rosado JF, Colome-Ruiz GE. Asociación de labio y/o paladar hendido con variables de posición socioeconómica: un estudio de casos y controles. *Rev Bras Saúde Materno Infant* [Internet]. 2010;10(3):323–9. <http://dx.doi.org/10.1590/s1519-38292010000300005>

Fonseca-Souza G, de Oliveira LB, Wambier LM, Scariot R, Feltrin-Souza J. Tooth abnormalities associated with non-syndromic cleft lip and palate: systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig* [Internet]. 2022;26(8):5089–103. <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-022-04540-8>

Freitas JA de S, Garib DG, Oliveira M, Lauris R de CMC, Almeida ALPF de, Neves LT, et al. Rehabilitative treatment of cleft lip and palate: experience of the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies-USP (HRAC-USP)-part 2: pediatric dentistry and orthodontics. *J Appl Oral Sci* [Internet]. 2012;20(2):268–81. <http://dx.doi.org/10.1590/s1678-77572012000200024>

Jamilian A, Sarkarat F, Jafari M, Neshandar M, Amini E, Khosravi S, et al. Family history and risk factors for cleft lip and palate patients and their associated anomalies. *Stomatologija*. 2017;19(3):78–83.

Krapels IPC, Zielhuis GA, Vroom F, de Jong-van den Berg LTW, Kuijpers-Jagtman A-M, van der Molen ABM, et al. Periconceptional health and lifestyle factors of both parents affect the risk of live-born children with orofacial clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* [Internet]. 2006;76(8):613–20. <http://dx.doi.org/10.1002/bdra.20285>

Lin Y, Shu S, Tang S. A case-control study of environmental exposures for nonsyndromic cleft of the lip and/or palate in eastern Guangdong, China. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2014;78(3):544–50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.01.002>

Matos FG, Santos KJJ dos, Baltazar MM de M, Fernandes CAM, Marques AFJ, Luz MS da. Perfil epidemiológico das fissuras labiopalatais de crianças atendidas em um centro de referência paranaense. *Rev Enferm UFSM* [Internet]. 7º de maio de 2020 [citado 6º de dezembro de 2024];10:e28. <https://periodicos.ufsm.br/reufsm/article/view/38654>

Monlleó. Fendas Orais no Sistema Único de Saúde – Alagoas: Definição de modelo para referência e contrarreferência em genética. *Com. Ciências Saúde*. 2017; 28(1):2330. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/en/biblio-972642>

Mossey PA, Modell B. Epidemiology of oral clefts 2012: an international perspective. *Front Oral Biol* [Internet]. 2012;16:1–18. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1159/000337464>

Mossey PA, Shaw WC, Munger RG, Murray JC, Murthy J, Little J. Global oral health inequalities: challenges in the prevention and management of orofacial clefts and potential solutions: Challenges in the prevention and management of orofacial clefts and potential solutions. *Adv Dent Res* [Internet]. 2011;23(2):247–58. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/0022034511402083>

Moura JR, Eufrázio do Nascimento Andrade AP, Lima-Da Silva CA, De Andrade Santos PP, Souza-Freitas V, Costa-Das Mercês E. Perfil clínico-epidemiológico das fissuras orofaciais em um centro de referência do nordeste do Brasil. *Rev Salud Publica (Bogota)* [Internet]. 2019;21(2):209–16. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.15446/rsap.v21n2.74065>

Panamonta V, Pradubwong S, Panamonta M, Chowchuen B. Global birth prevalence of orofacial clefts: A systematic review. *J Med Assoc Thai*. 2015;98 Suppl 7:S11-21.

Paradowska-Stolarz A, Mikulewicz M, Duś-Ilnicka I. Current concepts and challenges in the treatment of cleft lip and palate patients-A comprehensive review. *J Pers Med* [Internet]. 2022;12(12):2089. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/jpm12122089>

Paranaíba LMR, Miranda RT, Martelli DRB, Bonan PRF, Almeida H de, Orsi Júnior JM, et al. Cleft lip and palate: series of unusual clinical cases. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010;76(5):649–53.

Pawluk MS, Campaña H, Rittler M, Poletta FA, Cosentino VR, Gili JA, et al. Individual deprivation, regional deprivation, and risk for oral clefts in Argentina. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2018;41:e110. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.26633/rpsp.2017.110>

Salari N, Darvishi N, Heydari M, Bokaei S, Darvishi F, Mohammadi M. Global prevalence of cleft palate, cleft lip and cleft palate and lip: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2022;123(2):110–20. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jormas.2021.05.008>

Santos EAMC, De Oliveira TM. Conhecimentos atuais em Fissuras Labiopalatinas: uma revisão narrativa. *Rev Eletrônica Acervo Saúde* [Internet]. 2021;13(2):e5870. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.25248/reas.e5870.2021>

Shibukawa BMC, Rissi GP, Higarashi IH, Oliveira RR de. Factors associated with the presence of cleft lip and / or cleft palate in Brazilian newborns. *Rev Bras Saúde Materno Infant* [Internet]. 2019;19(4):947–56. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-93042019000400012>

Silva AM, Calumby RT, Freitas VS. Epidemiologic profile and prevalence of live births with orofacial cleft in Brazil: a descriptive study. *Rev Paul Pediatr* [Internet]. 2024;42. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/2024/42/2022234>

Sousa GFT de, Roncalli AG. Orofacial clefts in Brazil and surgical rehabilitation under the Brazilian National Health System. *Braz Oral Res* [Internet]. 2017;31(0):e23. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0023>

Zhou X, Jiang Y, Fang J, Wang H, Xie D, Kuang H, et al. Incidence of cleft lip and palate, and epidemiology of perinatal deaths related to cleft lip and palate in Hunan Province, China, 2016-2020. *Sci Rep* [Internet]. 2023;13(1):10304. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-023-37436-y>

### **3 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O presente estudo apresentou os fatores sociodemográficos e perinatais relacionados às fissuras labiopalatinas em uma análise espacial. Os dados obtidos dessa investigação são de grande interesse ao sistema de saúde brasileiro, pois o conhecimento dos fatores relacionadas e do cenário sociodemográfico dos municípios e regiões no que concerne à ocorrência de fissuras labiopalatinas pode auxiliar no direcionamento estratégico de ações e recursos, bem como na formulação de políticas públicas de assistência às famílias e indivíduos acometidos pelas fissuras labiopalatinas. Os achados deste estudo também foram apresentados no XXV Reunião da Sociedade Nordeste e Norte de Pesquisa Odontológica (SNNPqO), contribuindo para a produção científica e disponibilizando dados de grande importância sobre os aspectos relacionados às fissuras labiopalatinas em âmbito nacional.

## REFERÊNCIAS

- ALOIS, C.; RUOTOLO, R. An overview of cleft lip and palate. **Journal of the American Academy of Physician Assistants**, v. 33, n. 12, p. 17–20, 2020.
- ALONSO, R.; BRIGETTY, G. Analysis of the prevalence and incidence of cleft lip and palate in Colombia. **The Cleft Palate-Craniofacial Journal**, v. 57, n. 5, p. 552-559, 2020.
- ALSWAIRKI, H. *et al.* Incidence of Egyptian live births of cleft lip and/or palate in Cairo, Luxor, Aswan and New Valley Governorates: A survey study in 237,783 children. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**, v. 19, 2019.
- BOYLES, A. *et al.* Maternal alcohol consumption, alcohol metabolism genes, and the risk of oral clefts: A population-based case-control study in Norway, 1996–2001. **Obstetrical & gynecological survey**, v. 66, n. 2, p. 85–87, 2010.
- CUI, M *et al.* Knowledge and intake of folic acid to prevent neural tube defects among pregnant women in urban China: a cross-sectional study. **BMC pregnancy and childbirth**, v. 21, n. 1, p. 432, 2021.
- DEROO, L. *et al.* Maternal alcohol binge-drinking in the first trimester and the risk of orofacial clefts in offspring: a large population-based pooling study. **European journal of epidemiology**, v. 31, n. 10, p. 1021–1034, 2016.
- DE-REGIL, L. *et al.* Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. **Cochrane database of systematic reviews**, n. 12, 2015.
- DIXON, M. *et al.* Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. **Nature Reviews Genetics**, v. 12, n. 3, p. 167-178, 2011.
- DOMINGUES, R. *et al.* Processo de decisão pelo tipo de parto no Brasil: da preferência inicial das mulheres à via de parto final. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, n. suppl 1, p. S101–S116, 2014.
- FIGUEIRÊDO, Cristina Jordão R. *et al.* Prevalência de fissuras orais no Estado do Rio Grande do Norte, Brasil, entre 2000 e 2005. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 29, p. 29-34, 2011.
- FONSECA-SOUZA, G. *et al.* Tooth abnormalities associated with non-syndromic cleft lip and palate: systematic review and meta-analysis. **Clinical Oral Investigations**, v. 26, n. 8, p. 5089-5103, 2022.
- FREITAS, J. *et al.* Current data on the characterization of oral clefts in Brazil. **Braz Oral Res**, v.18, n.2, p.128-133, 2004.
- FREITAS, J. *et al.* Rehabilitative treatment of cleft lip and palate: experience of the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies-USP (HRAC-USP) - Part 2: Pediatric Dentistry and Orthodontics. **Journal of Applied Oral Science**, v. 20, p. 268-281, 2012.

GALLAGHER, E. *et al.* Associations between laterality of orofacial clefts and medical and academic outcomes. **American Journal of Medical Genetics: part A**, Hoboken, v. 176, n. 2, p. 267–276, 2018.

GARIB, D. *et al.* Etiologia das más oclusões: perspectiva clínica (parte III) - fissuras labiopalatinas. **Revista Clínica de Ortodontia Dental Press**, v. 9, n. 4, 2010.

GUNNERBECK, A. *et al.* Maternal snuff use and smoking and the risk of oral cleft malformations-a population-based cohort study. **PloS one**, v. 9, n. 1, p. e84715, 2014.

INCHINGOLO, A. *et al.* Modifiable risk factors of non-syndromic orofacial clefts: A systematic review. **Children (Basel, Switzerland)**, v. 9, n. 12, p. 1846, 2022.

IPDTC WORKING GROUP. Prevalence at birth of cleft lip with or without cleft palate: data from the International Perinatal Database of Typical Oral Clefts (IPDTC). **The Cleft Palate-Craniofacial Journal**, v. 48, n. 1, p. 66-81, 2011.

JIN, L. *et al.* Global burden of oral diseases: emerging concepts, management and interplay with systemic health. **Oral diseases**, v. 22, n. 7, p. 609-619, 2016.

KANTAR, R. *et al.* Global prevalence and burden of orofacial clefts: A systematic analysis for the global burden of disease study 2019. **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 34, n. 7, p. 2012-2015, 2023.

KOROLENKOVA, M.; STARIKOVA, N.; UDALOVA, N. The role of external aetiological factors in dental anomalies in non-syndromic cleft lip and palate patients. **European Archives of Paediatric Dentistry**, v. 20, p. 105-111, 2019.

KOT-LEIBOVICH, H.; FAINSOD, A. Ethanol induces embryonic malformations by competing for retinaldehyde dehydrogenase activity during vertebrate gastrulation. **Disease models & mechanisms**, v. 2, n. 5–6, p. 295–305, 2009.

KRAKAUER, K. *et al.* US Air Pollution is Associated with Increased Incidence of Cleft Lip/Palate—A CDC Vital Statistics Investigation. **Plastic and Reconstructive Surgery Global Open**, v. 10, n. 10S, p. 57-58, 2022.

LEITE, M. *et al.* Maternal smoking in pregnancy and risk for congenital malformations: results of a Danish register-based cohort study. **Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica**, v. 93, n. 8, p. 825–834, 2014.

LEWIS, C. *et al.* The primary care pediatrician and the care of children with cleft lip and/or cleft palate. **Pediatrics**, v. 139, n. 5, 2017.

LIN, Y.; SHU, S.; TANG, S. A case-control study of environmental exposures for nonsyndromic cleft of the lip and/or palate in eastern Guangdong, China. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 78, n. 3, p. 545-551, 2014.

LITTLE, J.; CARDY, A.; MUNGER, R. Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 82, n. 3, p. 213–218, 2004.

- OMO-AGHOJA, V. *et al.* Antenatal determinants of oro-facial clefts in Southern Nigeria. **African Health Sciences**, v. 10, n. 1, p. 31–39, 2010.
- MARGULIS, A. *et al.* Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 207, n. 5, p. 405. e1-405. e7, 2012.
- MARTELLI, D. *et al.* Association between maternal smoking, gender, and cleft lip and palate. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 81, n. 5, p. 514–519, 2015.
- MARTELLI, D. *et al.* Maternal and paternal age, birth order and interpregnancy interval evaluation for cleft lip-palate. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 76, n. 1, p. 107-112, 2010.
- MONLLEÓ, I. *et al.* Fissuras labiopalatinas no Sistema Único de Saúde–Alagoas: Definição de modelo para referência e contrarreferência em genética. **Comunicação em Ciências da Saúde**, v. 28, n. 01, p. 23-30, 2017.
- MOSSEY, P.; MODELL, B. Epidemiology of oral clefts 2012: an international perspective. **Cleft lip and palate**, v. 16, p. 1-18, 2012.
- MOSSEY, P. *et al.* Global oral health inequalities: challenges in the prevention and management of orofacial clefts and potential solutions. **Advances in Dental Research**, v. 23, n. 2, p. 247-258, 2011.
- MOSSEY, P.; CATILLA, E. (org.). **Global registry and database on craniofacial anomalies**: report of a WHO Registry Meeting on Craniofacial Anomalies. 2003.
- NUNES, L.; PEREIRA, A.; QUELUZ, D. Fissuras orais e sua notificação no sistema de informação: análise da Declaração de Nascido Vivo (DNV) em Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro, 1999-2004. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, p. 345-352, 2010.
- PADOVANO, W. *et al.* Evaluation of multidisciplinary team clinic for patients with isolated cleft lip. **The Cleft Palate-Craniofacial Journal**, v. 57, n. 7, p. 900-908, 2020.
- PANAMONTA, V. *et al.* Global birth prevalence of orofacial clefts: a systematic review. **J Med Assoc Thai**, v. 98, n. Suppl 7, p. S11-21, 2015.
- PARADOWSKA-STOLARZ, A.; MIKULEWICZ, M.; DUŚ-ILNICKA, I. Current Concepts and Challenges in the Treatment of Cleft Lip and Palate Patients—A Comprehensive Review. **Journal of Personalized Medicine**, v. 12, n. 12, p. 2089, 2022.
- PEDRAZA, D. Qualidade do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC): análise crítica da literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, p. 2729-2737, 2012.
- RAMOS, P.; TAJRA, F. Sujeitos invisíveis e acessos possíveis: cuidado à saúde bucal de pessoas com fenda orofacial e expressões. **Saúde em Debate**, v. 44, p. 152-168, 2020.

RODRIGUES, R. *et al.* SPINA classification of cleft lip and palate: A suggestion for a complement. **Archives de Pediatrie**, v. 25, n. 7, p. 439-441, 2018.

RYU, J. *et al.* A nationwide cohort study on growth impairment by cleft lip with or without palate. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 23609, 2021.

SAENEN, N. *et al.* In utero fine particle air pollution and placental expression of genes in the brain-derived neurotrophic factor signaling pathway: an ENVIRON AGE birth cohort study. **Environmental health perspectives**, v. 123, n. 8, p. 834-840, 2015.

SALARI, N. *et al.* Global prevalence of cleft palate, cleft lip and cleft palate and lip: A comprehensive systematic review and meta-analysis. **Journal of Stomatology Oral and Maxillofacial Surgery**, 2021.

SANTOS, E.; OLIVEIRA, T. Conhecimentos atuais em Fissuras Labiopalatinas: uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 2, p. e5870-e5870, 2021.

SHEA, A.; STEINER, M. Cigarette smoking during pregnancy. **Nicotine & Tobacco Research**, v. 10, n. 2, p. 267-278, 2008.

SHIBUKAWA, B. *et al.* Fatores associados à presença de fissura labial e/ou fenda palatina em recém-nascidos brasileiros. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 19, p. 947-956, 2020.

SILVA FILHO, O.; FREITAS, J. Caracterização morfológica e origem embriológica. In: TRINDADE, I; SILVA FILHO, O. (Coord.). **Fissuras labiopalatinas: uma abordagem interdisciplinar**. São Paulo: Editora Santos, p. 17-49, 2007.

SILVA, H. *et al.* Risk factors and comorbidities in Brazilian patients with orofacial clefts. **Brazilian Oral Research**, v. 32, p. e24, 2018.

SMART, C. Craniofacial anomalies and the role of the dental therapist: the link between cleft lip, palate and alveolus, and periodontal disease. A literature review. **BDJ Team**, v. 9, n. 5, p. 26-29, 2022.

SOUSA, G.; RONCALLI, A. Fatores associados ao atraso no tratamento cirúrgico primário de fissuras labiopalatinas no Brasil: uma análise multinível. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, p. 3505-3515, 2021.

SOUSA, G.; RONCALLI, A. Orofacial clefts in Brazil and surgical rehabilitation under the Brazilian National Health System. **Brazilian Oral Research**, v. 31, 2017.

SPINA, V. *et al.* Classificação das fissuras lábio-palatinas: sugestão de modificação. **Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo**, v. 27, n. 1, p. 5-6, 1972.

SILVA FILHO, O. *et al.* Classificação das fissuras labiopalatinas: breve histórico, considerações clínicas e sugestão de modificação. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 82, n. 2, p. 59-65, mar./abr., 1992.

- SPINDER, N. *et al.* Maternal occupational exposure and oral clefts in offspring. **Environmental Health**, v. 16, n. 1, 2017.
- TAGHAVI, N. *et al.* Orofacial clefts and risk factors in Tehran, Iran: a case control study. **Iranian Red Crescent Medical Journal**, v. 14, n. 1, p. 25, 2012.
- TANNURE, P. *et al.* Prevalence of dental anomalies in nonsyndromic individuals with cleft lip and palate: a systematic review and meta-analysis. **The Cleft palate-Craniofacial Journal**, v. 49, n. 2, p. 194-200, 2012.
- VU, G. *et al.* Poverty and risk of cleft lip and palate: An analysis of United States birth data. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 149, n. 1, p. 169-182, 2021.
- WANG, D. *et al.* Global, regional and national burden of orofacial clefts from 1990 to 2019: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. **Annals of Medicine**, v. 55, n. 1, p. 2215540, 2023.
- WERLER, M. *et al.* Use of antiepileptic medications in pregnancy in relation to risks of birth defects. **Annals of Epidemiology**, v. 21, n. 11, p. 842-850, 2011.
- WYSZYNSKI, D. *et al.* Birth weight and gestational age of newborns with cleft lip with or without cleft palate and with isolated cleft palate. **The Journal of Clinical Pediatric Dentistry**, v. 27, n. 2, p. 185–190, Winter 2003.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global oral health status report: towards universal health coverage for oral health by 2030. **World Health Organization**, 2019.
- ZHOU, X. *et al.* Incidence of cleft lip and palate, and epidemiology of perinatal deaths related to cleft lip and palate in Hunan Province, China, 2016-2020. **Research Square**, 2023.
- ZHU, N. *et al.* Maternal PM 2.5 exposure and abnormal placental nutrient transport. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 207, p. 111281, 2021.

## ANEXO A - Normas do periódico Journal of Public Health Dentistry

### 2. Format and Style of Scientific Articles

**Title Page.** To facilitate the masked review process, include a title page giving only the title of the manuscript and not identifying authorship. Authors' names should not appear on any manuscript page or in revision where track changes are being used.

**Abstract.** The second page should carry an abstract of no more than 250 words (150 for Brief Communications) consisting of four paragraphs, labeled Objectives, Methods, Results, and Conclusions. These sections should describe the problem being addressed in the study, how the study was performed, the salient results (without statistical tests), and what the authors conclude from the results.

**Key Words.** Below the abstract, provide, and identify as such, three to 10 key words or short phrases that will assist indexers in cross-indexing your article. At least three terms from the medical subject headings (MeSH) list of Index Medicus should be used. The use of MeSH headings greatly facilitates the identification of your article by online search engines and improves the likelihood that interested readers can retrieve your article. Assistance in locating MeSH headings is provided at: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

**Text.** Divide text of scientific articles into sections labeled: Introduction, Methods, Results, and Discussion. For other types of articles, consult recent issues of the JPHD for further guidance. All acronyms must be spelled out when they first appear in the text.

**Introduction.** This section should contain a concise and balanced review of the current relevant literature and describe the study's relevance for a public health audience. Following the review of literature, clearly state where there is an important gap in our knowledge of this topic area and how this study will address that gap and advance understanding of the topic. This should be labeled as the rationale for the study and give the reader a clear sense of why the study was conducted. Ideally, this section of the manuscript should contain the hypotheses that were tested (NOTE: authors are strongly advised to frame their study in terms of hypothesis testing).

**Methods.** Describe your methods clearly and in sufficient detail to allow readers to clearly understand the approach used. Authors are highly encouraged, where appropriate, to use a hypothesis driven approach and to frame the analysis accordingly. Give references to established methods, including statistical methods; provide references and brief descriptions for methods that have been published but are not well known; describe new or substantially modified methods, give reasons for using them, and evaluate their limitations. When reporting investigations involving human subjects, indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards of a responsible committee on human experimentation and provide within the text a statement noting the ethics committee, by name, that reviewed the study protocol. Manuscripts reporting human subject studies without ethics committee review will not be considered for publication.

**Results.** Present results in logical sequence in the text, tables, and illustrations. Do not repeat in the text all the data in the tables or figures; rather emphasize or summarize only important observations. Do not report the results of post hoc analyses that were not clearly stated in the purpose of the study (i.e., in the hypotheses).

**Discussion.** Organize the discussion as follows: 1) Briefly summarize the most important findings, emphasizing what new knowledge is provided from this study. If the study was hypothesis driven, clearly state whether the results support or do not support the hypothesis. Do not repeat in detail data given in the Results section. 2) Compare the study findings with the extant relevant literature, drawing attention to salient differences and note the implications of the findings within that context. 3) Discuss the study's limitations and how these could impact interpretation. 4) Provide a succinct conclusion statement or paragraph. Avoid unqualified statements and conclusions not well supported by your results. State new hypotheses when warranted by the results, but clearly label them as such. Include recommendations when appropriate.

**Acknowledgments.** Acknowledge only persons who have made substantive contributions to the study. Obtain written permission from persons acknowledged by name, because readers may infer their endorsement of the data and conclusions. A description of sources of funding, financial disclosure, and the role of sponsors must be

included in this section.

**Conflicts of Interest.** Include this section as part of Acknowledgements, but only if the authors have personal financial interests related to the subject matters discussed in the manuscript. Otherwise indicate that there were no conflicts of interest.

**Footnotes and Appendices.** Except in tables and figures, footnotes should not be used. Appendices will be placed on the JPHD website by Wiley after consultation with the editor. Appendices should be submitted as separate files and labeled “Supplemental Material for Review”.

**References.** References for research manuscripts are in general limited to no more than 30; for brief communications please limit to ten or fewer. The author(s) must verify cited references against the original documents. JPHD uses the “Vancouver” style and information can be found at the Uniform Requirements page and well as some examples at ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)).

Identify references in text, tables, and legends by Arabic numerals using superscript formatting; number consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. Avoid using abstracts as references. Abstracts not published in the periodical literature (e.g., printed only in an annual meeting program) may be cited only as written communications in parentheses in the text. “Unpublished observations” and “personal communications” may not be used as references, although references to written, not oral, communications may be inserted (in parentheses) in the text. For papers accepted but not yet published; designate the journal and add “in press.” Information from manuscripts submitted but not yet accepted should be cited in the text as “unpublished observations” (in parentheses). Acceptable forms of references are based on an ANSI standard style adapted by the National Library of Medicine and authors are encouraged to refer to the examples of reference styles provided in the Uniform Requirements. Systematic reviews do not have a specific limitation on number of references.

**Tables.** Submit each table as a separate document. Number tables with an Arabic numeral consecutively and supply a brief title for each. Explain in footnotes all nonstandard abbreviations used in each table. (Please refer to the JPHD, Volume 60, No. 4, page 347-8 to confirm these characters if you plan to use these symbols).

**Illustrations and Legends.** Submit the required number of complete sets of figures. Figures should be of a high standard and if necessary, professionally drawn. Label each figure indicating the number of the figure. Cite each figure in the text in consecutive order. Type or print out legends for illustrations using double spacing, starting on a separate page, with Arabic numerals corresponding to the illustrations. When symbols, arrows, numbers, or letters are used to identify parts of the illustrations, identify, and explain each one clearly in the legend. Explain the internal scale and identify the method of staining in photomicrographs.

**Photographs of People.** The Journal of Public Health Dentistry follows current HIPAA guidelines for the protection of patient/subject privacy. If an individual pictured in a digital image or photograph can be identified, his or her permission is required to publish the image. The corresponding author may submit a letter signed the patient authorizing the Journal of Public Health Dentistry to publish the image/photo. Or, a form provided by the Journal of Public Health Dentistry (available here or by clicking the “instructions and Forms” link in Manuscript Central) may be downloaded for your use. The approval must be received by the Editorial Office prior to final acceptance of the manuscript for publication. Otherwise, the image/photo must be altered such that the individual cannot be identified (black bars over eyes, tattoos, scars, etc.). The Journal of Public Health Dentistry will not publish patient photographs that will in any way allow the patient to be identified unless the patient has given their express consent.