

Fendas orofaciais e cardiopatias congênitas: existe relação?

Orofacial clefts and congenital heart disease: is there a relationship?

Hendiduras orofaciales y cardiopatías congénitas: ¿existe una relación?

Recebido: 24/03/2022 | Revisado: 31/03/2022 | Aceito: 02/04/2022 | Publicado: 09/04/2022

Laryssa Brito Ribeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9279-8619>

Instituto Tocantinense Antônio Carlos, Brasil

E-mail: laryssa.busanello@gmail.com

Eduarda Coelho Brito

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3948-276X>

Instituto Tocantinense Antônio Carlos, Brasil

E-mail: eduarda_c_brito@hotmail.com

Ana Claudia Garcia Rosa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8566-3174>

Instituto Tocantinense Antônio Carlos, Brasil

E-mail: anaclaudiagarcia@uft.edu.br

Resumo

As fendas orofaciais são deformidades craniofaciais congênitas comumente observada em crianças, especialmente as fissuras labiopalatinas, podem ser causadas por fatores ambientais, genéticos ou de origem desconhecida. Essas patologias podem ocorrer juntamente com outras malformações embrionárias, sendo as cardiopatias congênitas uma das mais comuns. Este estudo teve por objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura sobre a relação entre as fendas orofaciais e as cardiopatias congênitas (CC), verificando os principais fatores de risco abordados na literatura e a prevalência dessas anomalias em conjunto. Para o levantamento dos artigos na literatura, foi realizada uma busca nas seguintes bases de dados: Google Acadêmico, Pubmed e Scielo. Foram utilizados, para busca dos artigos, os seguintes descritores e suas combinações nas línguas portuguesa e inglesa: “fenda palatina”, “fenda palatina associada a cardiopatias congênitas”, “prevalência de fendas palatinas”, “fendas orofaciais” e os mesmos termos traduzidos para a língua inglesa. A análise dos dados mostrou que o sexo masculino é o mais acometido pelas fendas orofaciais (55,1%), sendo a fenda lábio palatina o tipo mais prevalente (52,72%). Em relação às CC, estas estão presentes em até 16,57 % dos pacientes portadores de fendas orofaciais. Conclui-se, portanto, que as CC podem estar associadas às fendas orofaciais, embora isto ocorra na minoria dos casos. Uma possível explicação para este fato é a posição em que o feto se desenvolve no ventre materno, pois no período da embriogênese existe uma proximidade entre a face e o tórax.

Palavras-chave: Fissura labial; Fissura palatina; Cardiopatias congênitas; Revisão de literatura; Ensino em saúde.

Abstract

Orofacial clefts are congenital craniofacial deformities commonly seen in children, especially cleft lip and palate, may be caused by environmental, genetic or unknown factors. These pathologies can occur together with other embryonic malformations, with congenital heart diseases being one of the most common. This study aimed to carry out an integrative review of the literature on the relationship between orofacial clefts and congenital heart disease (CHD), verifying the main risk factors addressed in the literature and the prevalence of these anomalies together. For the survey of articles in the literature, a search was carried out in the following databases: Google Scholar, Pubmed and Scielo. The following descriptors and their combinations in Portuguese and English were used to search for articles: "cleft palate", "cleft palate associated with congenital heart disease", "prevalence of cleft palate", "orofacial clefts" and the same translated terms for the English language. Data analysis showed that males are the most affected by orofacial clefts (55.1%), with cleft lip and palate being the most prevalent type (52.72%). Regarding CC, they are present in up to 16.57% of patients with orofacial clefts. It is concluded, therefore, that CC may be associated with orofacial clefts, although this occurs in a minority of cases. A possible explanation for this fact is the position in which the fetus develops in the mother's womb, since during the period of embryogenesis there is a proximity between the face and the thorax.

Keywords: Cleft lip; Cleft palate; Heart defects congenital; Review literature; Health teaching.

Resumen

Las hendiduras orofaciales son deformidades craneofaciales congénitas que se observan comúnmente en los niños, especialmente el labio leporino y el paladar hendido, y pueden ser causadas por factores ambientales, genéticos o desconocidos. Estas patologías pueden presentarse junto con otras malformaciones embrionarias, siendo las cardiopatías congénitas una de las más comunes. Este estudio tuvo como objetivo realizar una revisión integradora de la literatura sobre la relación entre las fisuras orofaciales y las cardiopatías congénitas (CC), verificando los

principales factores de riesgo abordados en la literatura y la prevalencia de estas anomalías en conjunto. Para el levantamiento de artículos en la literatura se realizó una búsqueda en las siguientes bases de datos: Google Scholar, Pubmed y Scielo. Para la búsqueda de artículos se utilizaron los siguientes descriptores y sus combinaciones en portugués e inglés: “paladar hendido”, “paladar hendido asociado a cardiopatía congénita”, “prevalencia de paladar hendido”, “fisuras orofaciales” y los mismos términos traducidos para el Idioma en Inglés. El análisis de los datos mostró que los hombres son los más afectados por las fisuras orofaciales (55,1%), siendo el labio leporino y el paladar hendido el tipo más prevalente (52,72%). En cuanto a las CC, están presentes hasta en un 16,57% de los pacientes con fisuras orofaciales. Se concluye, por tanto, que el CC puede estar asociado a fisuras orofaciales, aunque esto ocurre en una minoría de casos. Una posible explicación a este hecho es la posición en que se desarrolla el feto en el útero materno, ya que durante el período de embriogénesis existe una proximidad entre la cara y el tórax.

Palabras clave: Láblio leporino; Fisura del paladar; Cardiopatías congénitas; Revisión de la literatura, Educación en la salud.

1. Introdução

As malformações congênitas podem ser causadas por fatores ambientais, genéticos ou de origem desconhecida, que afetam o embrião durante a organogênese. Dentre estas malformações, encontram-se as fendas orofaciais. Destas, a fenda labiopalatina (FLP) é uma das deformidades craniofaciais congênitas mais comuns, observadas ao nascimento (Kasatwar et al., 2017). Segundo Martelli et al (2012) a prevalência das FLP é de aproximadamente 1:700 nascidos vivos em todo o mundo e, no Brasil, varia entre 0,19 a 1,54: 1.000 nascidos vivos. Essas fendas resultam de falhas na fusão anatômica dos processos faciais, entre a 4^a e a 12^a semana da gestação, e podem ser classificadas, quanto à localização anatômica, como: fissuras labiais (FL), fissuras palatinas (FP), (FLP) e fissuras raras da face (FRF). Quanto à extensão, podem ser: completas ou incompletas, uni ou bilaterais (Borges et al., 2014). De acordo com Figueirêdo et al (2011) o sexo masculino é o mais afetado, e as fendas unilaterais são mais frequentes, acometendo principalmente o lado esquerdo.

Na maioria das vezes, a etiopatogenia dessas alterações é incerta. Nos países desenvolvidos, a FLP é tipicamente identificada antes do nascimento por ultrassonografia. A detecção precoce permite tempo para a educação dos pais sobre as possíveis causas da FLP e os procedimentos que a criança pode precisar após o nascimento. Em contraste, em países em desenvolvimento, onde o pré-natal é menos disponível, uma FLP pode ser inesperada (Vyas et al., 2020). O diagnóstico ao nascimento é geralmente imediato nos bebês com FL, mas pode ser tardio em casos de FP (Figueirêdo et al., 2011).

Segundo Vyas et al (2020) as fissuras orais podem ocorrer juntamente com outras deformidades congênitas e são características associadas a mais de 300 síndromes reconhecidas. Erinoso et al (2021) afirma que as cardiopatias congênitas são uma das anomalias associadas mais comuns em pacientes com fissura orofacial. Rao et al (2021) propuseram uma possível explicação para tal associação: as anomalias podem se dar devido a persistência ou recorrência de um teratógeno responsável pela malformação cardíaca que causa a fenda palatina, uma vez que, o coração está completamente desenvolvido em 6 ou 7 semanas e o palato se fecha em 8 ou 9 semanas.

Segundo o Ministério da Saúde, as malformações congênitas são detectadas em aproximadamente 6% dos recém-nascidos, sendo descrito na literatura mundial que 7,9 milhões de crianças nascem com defeitos congênitos anualmente. No Brasil, as malformações representam a segunda causa de óbito em menores de um ano tornando-se um problema de saúde pública (Ministério da Saúde, 2017; Lima et al., 2018).

As anomalias cardiovasculares congênitas são as falhas estruturais cardíacas que predispõem os pacientes a diversas complicações (Kasatwar et al., 2017). O Brasil registra anualmente 2,8 milhões de nascidos vivos, podendo-se estimar o surgimento de quase 29 mil novos casos de recém-nascidos com cardiopatias congênitas (CC) ao ano. Aproximadamente 20 a 30% dos recém-nascidos cardiopatas evoluem para óbito ainda no período neonatal (Caneo et al. 2012; Rosa et al., 2013; Ministério da Saúde, 2017). Fahkim et al. (2016) afirmaram que não existem relações significativas entre o tipo de fenda orofacial e as anomalias cardíacas associadas, e o defeito do septo atrial foi a anomalia cardíaca mais comumente encontrada em seu estudo.

Tendo em vista a escassez de trabalhos que tratam do tema na literatura atual, o objetivo desse estudo é realizar uma revisão integrativa da literatura sobre a relação entre as fendas orofaciais e as CC, verificando a prevalência dessas anomalias em conjunto em diferentes regiões.

2. Metodologia

Por se tratar de uma pesquisa documental, com dados públicos existentes na literatura, esta pesquisa dispensou a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos.

Trata-se de um estudo com coleta de dados que foi realizado a partir de fontes secundárias, por meio de levantamento bibliográfico, com objetivo de compreender a relação entre FO e CC.

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura de natureza básica, qualitativa, de caráter exploratório, envolvendo o levantamento de estudos pregressos e análise de exemplos, com o intuito de reunir conhecimentos sobre a associação entre fendas orofaciais e cardiopatias congênitas, contribuindo com a formulação de um estudo significativo sobre o tema.

Para o levantamento dos artigos na literatura, foi realizada uma busca nas seguintes bases de dados: Google Acadêmico, Pubmed e Scielo. Foram utilizados, para busca dos artigos, os seguintes descritores e suas combinações nas línguas portuguesa e inglesa: “fenda palatina”, “fenda palatina associada a cardiopatia congênitas”, “prevalência de fendas palatinas”, “fendas orofaciais” e os mesmos termos traduzidos para o inglês “cleft palate”, “cleft palate associated with congenital heart disease”, “prevalence of cleft palate”, “orofacial cleft”.

Durante a coleta de dados, primeiramente foi realizada uma leitura seletiva, e foram selecionados os artigos que discorriam sobre os temas supracitados. Em um segundo momento, foi realizada uma leitura crítica dos artigos selecionados, na qual foram feitas comparações entre as FO e as CC.

A análise dos estudos selecionados, quanto ao delineamento de pesquisa e quanto a síntese dos dados extraídos dos artigos, foi realizada de forma descritiva, possibilitando observar, contar, descrever e classificar os dados.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: trabalhos em língua inglesa e portuguesa que tratassem da temática envolvida, nos últimos 20 anos, e que contivessem dados de pacientes com FO com CC e/ou outras malformações associadas, localização, tipo das fendas e sexo. Foram excluídos da pesquisa artigos que não estavam na língua inglesa ou portuguesa, que estavam fora do período delimitado e que não continham aos menos quatro variáveis supracitadas.

Para extrair os dados dos artigos selecionados, foi utilizado um instrumento previamente elaborado capaz de assegurar que a totalidade dos dados relevantes fosse extraída, minimizando o risco de erros na transcrição, garantindo precisão na checagem das informações e servindo como registro, conforme estudo prévio realizado por Souza *et al.* (2010). Os dados analisados incluíam: definição dos sujeitos, metodologia, tamanho da amostra, mensuração de variáveis, método de análise e conceitos embasadores empregados (Souza *et al.*, 2010).

A análise dos dados foi efetuada através de uma listagem dos fatores que descrevem as características das fendas orofaciais separadamente e em associação com CC, relatadas nos trabalhos científicos pesquisados, conforme Tabela 1. Posteriormente, os dados obtidos foram interpretados e comparados. Durante o processo de comparação dos dados, as cardiopatias congênitas foram analisadas e relacionadas. A análise dos estudos selecionados, quanto ao delineamento de pesquisa e quanto à síntese dos dados extraídos dos artigos, foi realizada de forma descritiva, possibilitando observar, contar, descrever e classificar os dados, com o intuito de reunir o conhecimento produzido sobre o tema explorado na revisão.

Tabela 1: Estudos relacionando fendas orofaciais a CC encontrados na literatura brasileira e inglesa nos últimos 20 anos. M: sexo masculino; F: sexo feminino; FP: fenda palatina; FL: fenda labial; FLP: fenda lábio palatina; CC: cardiopatia congênita.

Autor/ Ano	País	Número de casos	Prevalência por sexo (%)	Prevalência por tipos de fendas (%)			Extensão das fendas	Prevalência de CC associada (%)	Presença / ausência de síndromes associadas
				FP	FL	FLP			
Barbosa et al., 2003	Brasil	220	M (56,8)	16,5	18	65,5	Unilateral	9,5	Sequência de Robin
Shafi et al., 2003	Paquistão	123	F (54)	45	19	36	Unilateral	14,6	Sequência de Robin
Silveira, 2005	Brasil	51	M (52,9)	27,4	19,6	53	Unilateral	15,6	Síndromes de Larsen, Meckel-Gruber e Van der Woude, Sequência de Robin
Ma'amon & Abu-Hawas, 2008	Jordânia	209	M (54,6)	17,4	-	82,6	Unilateral	8,7	-
Altunhan et al., 2012	Turquia	121	F (54)	29	-	71	Unilateral	36	-
Sun et al., 2013	China	2180	M (56)	32	35	34	Unilateral	13,5	-
Fakhim et al., 2016	Irã	526	M (58)	39,9	29,1	31	Bilateral	12	-
Hadadi et al., 2017	Arabia Saudita	196	M (56)	40	26	34	-	12,2	Sequência de Robin
Kasatwar et al., 2017	Índia	200	M (67)	12,5	25,5	62	Bilateral	15	-
Azadgoli et al., 2020	Estados Unidos	575	M (56,2)	42,3	17,9	39,8	-	14,4	Síndrome da Deleção do 22q11.2
Erinoso et al., 2021	Nigéria	150	F (54,7)	23,3	27,3	49,4	-	30,7	-
Rao et al., 2021	Índia	1381	M (59,8)	18,3	10,1	71,6	Unilateral	7,9	-
AlHammad et al., 2021	Arabia Saudita	168	M (62)	19,2	25,3	55,5	Unilateral	25,3	-
MÉDIA (%)				27,90	22,98	52,72		16,57	

Fonte: Autores.

3. Resultados

Os resultados do presente trabalho estão expressos na Tabela 1 e Gráfico 1.

Considerando os critérios de inclusão e exclusão expostos na metodologia, no período compreendido entre 2003 e 2021, foram encontrados 13 trabalhos na literatura sobre fendas orofaciais e sua relação com CC (Tabela 1).

Do total de trabalhos analisados na literatura, foram estudados 6100 casos de pacientes com fendas orofaciais. Destes, maioria dos casos 3361 (55,1%) eram do sexo masculino, sendo 2739 casos (44,9%) do sexo feminino.

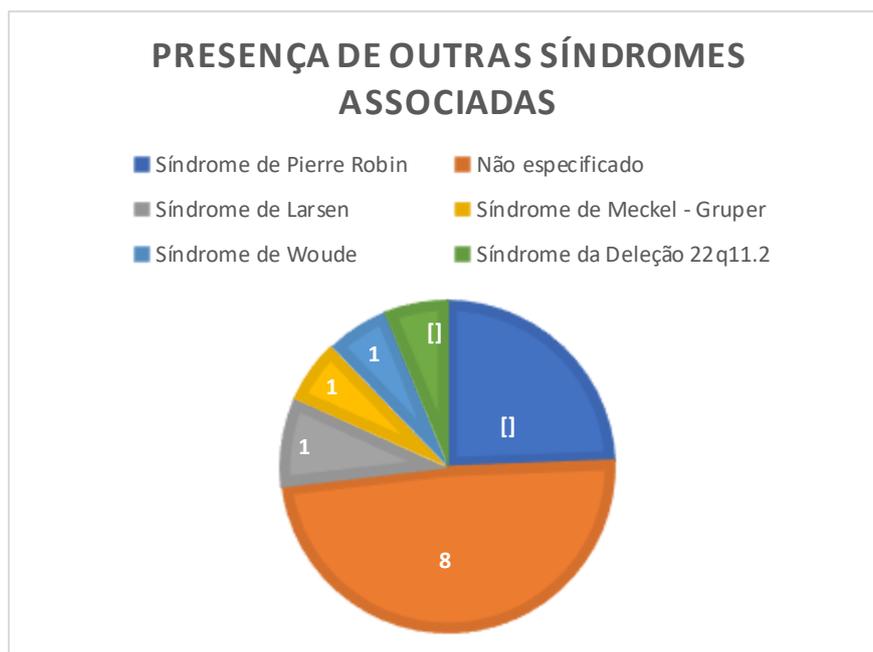
A FLP foi a mais prevalente dentre os tipos de fenda encontrados (52,7%), seguida pela FL (27,9%) e FP (19,4%).

Com relação a extensão das fendas, em 8 dos 13 trabalhos consultados, a fenda unilateral foi a mais prevalente.

A prevalência de cardiopatias congênitas associadas em pacientes portadores de fendas orofaciais se mostrou presente em 16,57% dos casos.

A maioria dos trabalhos revisados não traz dados sobre outras anomalias/ síndromes associadas às fendas orofaciais e cardiopatias congênitas, entretanto, dentre as relatadas, a mais frequente foi a Sequência de Robin, conforme demonstrado no Gráfico 1.

Gráfico 1: Presença de outras anomalias / síndromes associadas às fendas orofaciais e cardiopatias congênitas encontradas na literatura entre 2003 e 2021 (número de trabalhos):



Fonte: Autores.

4. Discussão

A embriogênese defeituosa, que leva a anormalidades estruturais e funcionais de origem pré-natal no embrião, é conhecida como malformação congênita. Anomalias ou malformações congênitas são frequentemente associadas a certos tipos de defeitos principais secundários (Kasatwar et al., 2017). Slator et al (2009) afirma que a causa das fendas orofaciais (FO) é desconhecida na maioria dos casos, podendo se apresentar como resultado de uma série de fatores genéticos e ambientais que ocorrem juntos de uma forma que não poderia ter sido prevista ou evitada com antecedência, porém o hábito de tabagismo, etilismo e uso de alguns tipos de medicamentos nas primeiras semanas de gravidez, está associado a um risco ligeiramente

maior de ter um filho com alguma fissura oral.

Hadadi et al (2017) relataram que a consanguinidade é uma possível causa para as FO, em especial a FLP. Através de um estudo prospectivo de cinco anos, esses autores constataram que, em indivíduos com uma taxa de consanguinidade de 83%, 47% apresentavam doença cardíaca congênita (DCC) associada. Altunhan et al (2011), por sua vez, verificaram em seu estudo que a taxa de consanguinidade nos bebês com FP e FLP associadas a malformações congênitas foi de 62%, e de 35% para os que não apresentavam consanguinidade associada.

Em nosso trabalho foi possível identificar que a maioria das pesquisas científicas que relacionam fendas orofaciais a malformações congênitas foram realizadas em países da região do Oriente Médio, conforme mostra a Tabela 1. Dentre os artigos analisados na Tabela 1, observa-se que o sexo masculino é o mais acometido pelas FO. Estes achados corroboram com os estudos de Sun et al (2013), que verificaram que, entre 2180 pacientes com FO não sindrômica estudados, 56% eram do sexo masculino. Ma'amoun e Abu-Hawas (2008) observaram também que entre os 196 pacientes fissurados estudados, havia 107 (54,6%) homens e 89 (45,4%) mulheres, resultando em uma proporção homem/mulher de 1,2:1. Com base nos dados analisados observou-se que, no geral, o sexo masculino foi o mais afetado, entretanto não há uma diferença de proporção homem/mulher relativamente significativa, também não há relatos na literatura sobre o porquê de os homens serem os mais afetados. Em contrapartida, nos estudos de Altunhan et al (2012), Shafi et al (2003) e Erinoso et al (2021), a maior prevalência de pacientes afetados pelas FO foi do sexo feminino. Kasatwar et al (2017) afirma que dentre os pacientes portadores de FO com cardiopatias associadas, a proporção da prevalência por sexo foi de 1:1, o que sugere que o sexo não é um fator relevante para o desenvolvimento de FO relacionada a CC.

O tipo de fenda mais prevalente nos estudos analisados no presente trabalho foi a FLP, com uma média de 53% (Tabela 1), e, no que diz respeito à extensão, as fendas unilaterais foram as mais frequentes, independentemente do tipo. Barbosa et al (2003) relataram em seu estudo que a FLP foi o tipo mais prevalente, perfazendo 65,5% dos casos analisados, e a extensão mais frequentemente encontrada foi a unilateral. Em contrapartida, Fakhim et al (2016), relataram que o tipo de fenda mais prevalente foi a FP, com 39,9% dos pacientes afetados, e quanto à extensão, houve maior número de fendas bilaterais. Talvez a divergência entre os resultados encontrados nesses estudos se deva ao fato de os mesmos serem realizados em países díspares, em épocas distintas, e por isso, as mães dos pacientes, inseridas em ambientes desiguais, foram submetidas a diferentes teratógenos.

Vários estudos relatam que as malformações cardiovasculares estão entre as anormalidades congênitas mais comuns em pacientes com fenda labial e / ou palatina (Milerad et al., 1997; Liang et al., 1999; Stoll et al., 2000; Van der Veen et al., 2006; Egle et al., 2007; Harry et al., 2013; Abdollahi Fakhim et al., 2016; Rao et al., 2021). Em nosso estudo, entre os trabalhos analisados, a prevalência de CC encontrada nos pacientes portadores de FO foi, em média, de 16,57% (Tabela 1). Isto demonstra que, até a presente data, a maioria dos casos de FO encontrados na literatura não se relaciona com CC. Rao et al (2020) observaram que a maior prevalência de CC foi nos pacientes acometidos com FLP em comparação com os outros tipos de FO; em seu estudo, 75% dos pacientes com FO associada a CC possuíam FLP. Kasatwar et al (2017) trouxeram uma hipótese sobre a razão pela qual é comum observar anormalidades cardíacas em pacientes que possuem anomalias craniofaciais: no decorrer do desenvolvimento embrionário, as células da crista neural induzem o desenvolvimento dos tecidos cardíacos (almofadas endocárdicas conotrunciais) e craniofaciais (ossos da face), que são tecidos que se formam concomitantemente. Uma possível alteração na migração das células da crista neural nessa fase de desenvolvimento embrionário poderia resultar em uma anomalia conjunta (facial e cardíaca).

Fakhim et al (2016) e Sun et al (2013) identificaram que a comunicação interatrial (CIA) foi a CC mais comum observada nos pacientes portadores de FO, por outro lado, Rao et al (2020) e Kasatwar et al (2017) relataram que o defeito do septo ventricular (DSV) foi a CC mais prevalente. Entretanto, Fakhim et al (2016) também notaram que não houve uma

relação significativa entre anomalias cardíacas e FO. Apesar desses defeitos cardíacos apresentarem evolução assintomática na maioria dos casos, é importante que o rastreio precoce seja feito para o diagnóstico de possíveis CC em pacientes fissurados, buscando assim, reduzir riscos de complicações durante a cirurgia de correção das FO.

No Gráfico 1 observa-se, que na maioria dos estudos analisados, os autores não trazem dados quanto a presença de síndromes associadas. Porém, nos que trouxeram essa relação, verificamos que a Sequência de Robin (SR) foi a mais relatada. Segundo González e Cartaya (2011), a SR é definida como uma tríade de anomalias que tem como característica a presença de micrognatia, glossoptose e FP, podendo ou não estar associada a outras síndromes. Em contrapartida, Azadgoli et al (2020) relataram que a Síndrome da Deleção 22q11.2 (SD 22q11.2) foi a síndrome mais comumente diagnosticada em seu estudo, reportando 13,7% dos pacientes portadores de FO sindrômicos. Cárdenas-Nieto et al (2019) realizam uma revisão sistemática da literatura em artigos publicados entre 1993 e 2018, descrevendo a associação entre a SD 22q11.2 em pacientes pediátricos com FO e CC. Relataram que as CC e FO são condições congênicas com etiologias complexas influenciadas por fatores de risco genéticos e ambientais, sendo que a SD 22q11.2 está presente em 5 - 8% dos casos com FO e 75-80% dos pacientes com a síndrome possuem CC. Esta síndrome envolve a perda de DNA no cromossomo 22, que causa um fenótipo altamente variável que pode incluir as CC e FO em conjunto ou não. Possui uma prevalência de 1:3000 a 1:6000 nascidos vivos, entretanto, pode ser maior, pois ela é considerada um diagnóstico secundário. De acordo com os estudos avaliados, a frequência da SD22q11.2 em pacientes pediátricos com FO variou entre 0 e 14%.

5. Conclusão

Em suma, as FO são defeitos congênicos que, em alguns casos, podem estar associadas com outras anomalias ou síndromes, principalmente as CC. Até a presente data, não existe um consenso na literatura sobre as possíveis causas para o desenvolvimento das FO associadas a CC. A maioria dos autores relata tabagismo, etilismo, uso de medicamentos, predisposição genética, consanguinidade e a presença de outras malformações como fatores predisponentes.

A triagem de rotina para anomalias congênicas é extremamente importante e deve ser considerada um fator indispensável quando um defeito é diagnosticado, sendo intrauterino ou após o nascimento, pois sabe-se do risco para o desenvolvimento de outras más-formações associadas. No momento em que uma FO é encontrada, deve-se realizar um minucioso exame para verificar a presença de sinais de outras malformações, especialmente CC, visando reduzir a morbidade e melhorando as condições de vida dos pacientes acometidos.

Conclui-se, portanto, que apesar de a maioria dos pacientes com FO não possuir CC associada, devem-se realizar mais pesquisas que envolvam essa relação, para que, desta forma, seja possível estabelecer melhor a etiologia e, com isso, protocolos de prevenção, diagnóstico e tratamento precoce para essa condição, melhorando significativamente a qualidade de vida dos pacientes acometidos.

Referências

- AlHammad, Z., Suliman, I., Alotaibi, S., Alnofaie, H., Alsaadi, W., Alhusseini, S., ... & Alsubaie, N. (2021). The prevalence of non-syndromic orofacial clefts and associated congenital heart diseases of a tertiary hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *The Saudi Dental Journal*, 33(3), 137-142.
- Almeida, A. M. F. D. L., Chaves, S. C. L., Santos, C. M. L., & Santana, S. F. D. (2017). Atenção à pessoa com fissura labiopalatina: proposta de modelização para avaliação de centros especializados, no Brasil. *Saúde em Debate*, 41, 156-166.
- Altunhan, H., Annagür, A., Konak, M., Ertuğrul, S., Örs, R., & Koç, H. (2012). The incidence of congenital anomalies associated with cleft palate/cleft lip and palate in neonates in the Konya region, Turkey. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 50(6), 541-544.
- Azadgoli, B., Munabi, N. C., Fahradyan, A., Auslander, A., McCullough, M., Aflatooni, N., ... & Magee III, W. P. (2020). Congenital heart disease in patients with cleft lip/palate and its impact on cleft management. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 57(8), 957-966.
- Barbosa, M. M., Rocha, C. M. G., Katina, T., Caldas, M., Codorniz, A., & Medeiros, C. (2003). Prevalence of congenital heart diseases in oral cleft patients. *Pediatric cardiology*, 24(4), 369-374.

- Cárdenas-Nieto, D., Forero-Castro, M., Esteban-Pérez, C., Martínez-Lozano, J., & Briceño-Balcázar, I. (2020). The 22q11. 2 microdeletion in pediatric patients with cleft lip, palate, or both and congenital heart disease: a systematic review. *Journal of pediatric genetics*, 9(01), 001-008.
- Erinoso, O. A., James, O., Sokunbi, O. J., Adamson, O. O., Adekunle, A. A., Agbogidi, O. F., ... & Ogunlewe, O. M. (2021). Congenital heart defects in orofacial cleft: A prospective cohort study. *African Journal of Paediatric Surgery: AJPS*, 18(4), 219.
- Fakhim, S. A., Shahidi, N., & Lotfi, A. (2016). Prevalence of associated anomalies in cleft lip and/or palate patients. *Iranian journal of otorhinolaryngology*, 28(85), 135.
- Figueirêdo, C. J. R., Vasconcelos, W. K. S., Maciel, S. S. S., Maciel, W. V., Gondim, L. A. M., & Tassitano, R. M. (2011). Prevalência de fissuras orais no Estado do Rio Grande do Norte, Brasil, entre 2000 e 2005. *Revista Paulista de Pediatria*, 29(1), 29-34.
- González, J. A. P., & Cartaya, Z. G. (2011). Síndrome de Pierre Robin. Presentación de un caso clínico. *Panorama Cuba y Salud*, 6(1), 44-46.
- Grassi, M. S., Jacob, C., Kulikowski, L. D., Pastorino, A. C., Dutra, R. L., Miura, N., ... & Carneiro-Sampaio, M. (2014). Cardiopatias Congênitas como um Sinal de Alerta para o Diagnóstico da Deleção do 22q11. 2. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 103, 382-390.
- Grassi, M. S. (2019) Detecção precoce da deleção 22q11. 2 em recém-nascidos e lactentes portadores de cardiopatia congênita (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).
- Hadadi, A. I., Al Wohaibi, D., Almtrok, N., Aljahdali, N., AlMeshal, O., & Badri, M. (2017). Congenital anomalies associated with syndromic and non-syndromic cleft lip and palate. *JPRAS open*, 14, 5-15.
- Kasatwar, A., Borle, R., Bhole, N., Rajanikant, K., Prasad, G. S. V., & Jadhav, A. (2018). Prevalence of congenital cardiac anomalies in patients with cleft lip and palate—Its implications in surgical management. *Journal of oral biology and craniofacial research*, 8(3), 241-244.
- Ma'amon, A. R., & Abu-Hawas, B. J. (2008). Congenital associated malformations in a sample of Jordanian patients with cleft lip and palate. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 66(10), 2035-2041.
- Martelli, D. R. B., Machado, R. A., Swerts, M. S. O., Rodrigues, L. A. M., Aquino, S. N. D., & Martelli Júnior, H. (2012). Fissuras lábio palatinas não síndrômicas: relação entre o sexo e a extensão clínica. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 78(5), 116-120.
- Rao, G., Desai, A., & Kumar, N. (2021). Congenital Heart Diseases Associated With Cleft Lip and Palate and Its Impact on Surgical Treatment Planning of Patients With Cleft Lip and Palate—A Cross-Sectional Study. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 58(2), 163-169.
- Shafi, T., Khan, M. R., & Atiq, M. (2003). Congenital heart disease and associated malformations in children with cleft lip and palate in Pakistan. *British journal of plastic surgery*, 56(2), 106-109.
- Silveira, J. M. C. D. (2005). Estudo clínico e tratamento cirúrgico de pacientes com fendas orais em Florianópolis no período de 2000 a 2004.
- Slator, R., Russell, J., Bridges, M., Tomlinson, J., Cole, A., & Morton, J. (2009). Understanding cleft lip and palate. 1: an overview. *The journal of family health care*, 19(3), 101-103.
- Souza, M. T. D., Silva, M. D. D., & Carvalho, R. D. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*, 8, 102-106
- Sun, T., Tian, H., Wang, C., Yin, P., Zhu, Y., Chen, X., & Tang, Z. (2013). A survey of congenital heart disease and other organic malformations associated with different types of orofacial clefts in Eastern China. *PloS one*, 8(1), e54726.
- Vyas, T., Gupta, P., Kumar, S., Gupta, R., Gupta, T., & Singh, H. P. (2020). Cleft of lip and palate: A review. *Journal of family medicine and primary care*, 9(6), 2621.