



Acta Scientiarum. Health Sciences

ISSN: 1679-9291

eduem@uem.br

Universidade Estadual de Maringá
Brasil

Baroneza, José Eduardo; Sparça Salles de Faria, Maria José; Kuasne, Hellen; Laino do Val Carneiro, Juliana; Carvalho de Oliveira, Jaqueline

Dados epidemiológicos de portadores de fissuras labiopalatinas de uma instituição especializada de Londrina, Estado do Paraná

Acta Scientiarum. Health Sciences, vol. 27, núm. 1, 2005, pp. 31-35

Universidade Estadual de Maringá
Maringá, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=307223942005>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal

Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

Dados epidemiológicos de portadores de fissuras labiopalatinas de uma instituição especializada de Londrina, Estado do Paraná

José Eduardo Baroneza*, Maria José Sparça Salles de Faria, Hellen Kuasne, Juliana Laino do Val Carneiro e Jaqueline Carvalho de Oliveira

Departamento de Biologia Geral, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Rua Tinguáçu, 415, Jardim Baroneza, 86705-010, Arapongas, Paraná, Brasil. *Autor para correspondência. e-mail: biomed_zedub@hotmail.com

RESUMO. O objetivo deste estudo foi descrever as características de uma população de 377 fissurados atendidos por uma instituição de Londrina, Estado do Paraná. Para tanto, foi avaliada a prevalência das fissuras em relação ao gênero, ao hábito materno de fumar até o 3º mês de gestação, à história familiar de fissuras, à classificação socioeconômica e às faixas etárias materna e paterna nas quais os fissurados foram concebidos. A fissura de maior prevalência foi a transforame (59,9%), a razão entre os gêneros foi de 1,5 masculino:1,0 feminino, 92,6% da população pertencia à classe econômica baixa e as idades maternas e paternas foram respectivamente $25,5 \pm 7,0$ e $29,8 \pm 8,9$ anos. Os resultados de χ^2 para a associação entre as variáveis e os tipos de fissura foram positivos em relação ao gênero ($\chi^2_{0,05;2}=20,6$) e à idade paterna no período da concepção ($\chi^2_{0,05;8}=26,3$).

Palavra-chave: fissuras labiopalatinas, classificação socioeconômica, tabagismo na gestação.

ABSTRACT. Epidemiologic data of cleft lip and palate bearers from a specialized institution of Londrina, Parana State. The aim of the present study was to describe the characteristics of 377 cleft patients assisted by an institution of Londrina, State of Paraná. For that purpose, the prevalence of the clefts in relation to gender, pregnancy maternal smoke habits until the third month, cleft family history, families' social level, and parents' ages when cleft bearer was conceived were evaluated. The highest prevalence was observed for cleft lip and palate (59.9%) the ratio between genders was 1.5 male: 1.0 female 9.26% of the population belonged to the lower class and the paternal and maternal ages were respectively 25.5 ± 7.0 and 9.8 ± 6.9 year. The results of χ^2 for the association between the variables and cleft types were positive in relation to gender ($\chi^2_{20,05;2}=26.3$) and paternal age in the conceived period.

Key words: cleft lip and palate, socio economical level, pregnancy smoke habit.

Introdução

Os primeiros relatos de casos de fissura labial remontam ao século I da Era Cristã. Ao longo dos tempos, houve várias tentativas de descrever a etiologia deste tipo de má-formação, embora o real progresso do conhecimento das lesões, dos distúrbios e dos procedimentos terapêuticos somente aconteceu nos últimos 50 anos (Lofiego, 1992). Hoje, sabe-se que entre as anomalias congênitas da face, as fissuras labiopalatinas, também conhecidas como lábio leporino ou goela de lobo, são as mais comuns. No Brasil, estima-se que a cada 700 recém-nascidos um seja portador de fissura (Menegotto e Salzano, 1991).

A natureza das fissuras labiopalatinas decorre

da falta de coalescência dos processos maxilares, mandibulares e frontonasal no período embrionário ou no início do período fetal, considerando-se que a palatogênese começa no final da quinta semana e se completa somente na 12ª semana do desenvolvimento fetal, sendo o período mais crítico para a ocorrência de má-formações de palato o que vai da sexta até o início da nona semana (Moore e Persaud, 2004).

Muitas foram as tentativas de classificação de fissuras ao longo dos anos, atualmente, a mais utilizada no Brasil é a formulada por Spina *et al.* (1972), que propuseram uma classificação em quatro categorias, tomando como ponto de reparo o forame incisivo, limite entre o palato

primário e o secundário. Assim, as fissuras são classificadas em: fissura pré-forame incisivo, que são exclusivamente labiais, sendo originárias embriologicamente do palato primário; fissura pós-forame incisivo, que são fendas palatinas, em geral medianas, que podem situar-se apenas na úvula, palato primário ou envolver o palato secundário; fissura transforame incisivo, de maior gravidade, envolvendo estruturas anatômicas oriundas dos palatos primário e secundário e fissuras raras da face, que são as fissuras oblíquas do lábio, nariz, ou mesmo de toda a face.

A etiologia das más-formações faciais ainda é desconhecida, no entanto, de acordo com Nussbaum (2001) e Moore e Persaud (2004) existem evidências que fatores genéticos e ambientais atuam em associação na origem das fendas labiopalatinas.

Agentes teratogênicos podem aumentar o risco de uma mãe conceber um filho com fissura labiopalatina quando exposta nos primeiros meses de gravidez. Fendas labial e/ou palatina podem ser causadas pela ingestão materna de drogas anticonvulsivantes durante a gestação (Hanson, 1980), bem como devido a prática de tabagismo (Saxen e Lathe, 1974).

Alguns estudos encontraram uma correlação entre a idade dos pais e a incidência de fissuras, dos quais houve maior correlação com a idade paterna. Lofiego (1992) relatou que a presença de más-formações faciais nas classes sociais mais baixas é maior para todos os tipos de fissuras, dado também encontrado em estudo feito por Grabb (1971).

Este trabalho teve como objetivo descrever as características epidemiológicas de uma população de portadores de fissuras labiopalatinas atendidos pelo Centro de apoio e reabilitação dos portadores de fissura lábio-palatal de Londrina e região –(Cefil), Estado do Paraná.

Material e métodos

Foram avaliados 377 prontuários clínicos de pacientes com fendas faciais de ambos os gêneros e idade variável atendidos pelo Cefil, no período compreendido entre dezembro de 2003 e março de 2004.

As informações coletadas se referiam às variáveis: tipo da fissura, gênero dos fissurados, hábito de fumar dos pais até o terceiro mês de gestação, história familiar de fissuras, classificação socioeconômica e faixas de idade materna e paterna nas quais os fissurados foram concebidos.

Para análise dos dados foram construídas três tabelas de contingência. A Tabela 1 mostra a prevalência dos diferentes tipos de fissuras em relação às variáveis: gênero, prática de tabagismo durante os três primeiros meses de gestação e histórico familiar dos fissurados. A Tabela 2 associa os tipos de fissuras com a classificação sócio-econômica. A Tabela 3 refere-se às idades materna e paterna nas quais os fissurados foram concebidos.

Após a coleta dos dados e transcrição para o *software* estatístico EPI-INFO 2000, a análise estatística foi realizada por meio do teste Qui-quadrado, para avaliar a relação entre os tipos de fissuras e as outras variáveis de interesse.

Este projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Estadual de Londrina, Estado do Paraná.

Resultados

De acordo com a Tabela 1, pode-se observar que houve predominância das fissuras transforame, seguida de pré-forame e pós-forame. Pode-se verificar também maior prevalência de fissuras em indivíduos do gênero masculino e que a menor parte da amostra apresentou antecedentes familiares com fissuras faciais.

Tabela 1. Frequência absoluta (F) e a proporção (%) dos principais tipos de fissuras (transforame, pré-forame e pós-forame) encontradas em relação ao gênero do fissurado, a prática de tabagismo materno durante os três primeiros meses de gestação e aos antecedentes familiares de fissuras labiopalatinas. Cefil, dez/2003-mar/2004.

Tipo de Fissura	Total (n=377)		Gênero (n=377)				Tabagismo (n=260)				Ant. Fam. (n=250)			
			Masculino		Feminino		Sim		Não		Sim		Não	
	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%
Trans	193	51,2	136	59,9	57	38,0	56	50,9	77	51,3	24	36,9	93	50,3
Pré	105	27,9	45	19,8	34	22,7	21	19,1	36	24,0	17	26,2	43	23,2
Pós	79	20,9	46	20,3	59	39,3	33	30,0	37	24,7	24	36,9	49	26,5
Total	377	100	227	67,4	150	44,6	110	42,3	150	57,7	65	26,0	185	74,0

Em relação à classificação socioeconômica, mostrada na Tabela 2, obteve-se maior proporção de fissurados de classe baixa inferior e superior. Não houve casos pertencentes à classe alta.

Tabela 2. Prevalência de fissuras (transforame, pré-forame e pós-forame) em relação ao nível socioeconômico segundo classificação sugerida por Graciano *et al.*, 1999 (BI - baixa inferior; BS - baixa superior; MI - média inferior). N = 377. Cefil, dez/2003-mar/2004.

Tipo de Fissura	Classificação Socioeconômica					
	BI		BS		MI	
	F	%	F	%	F	%
Trans	74	48,4	100	51	19	67,9
Pré	32	20,9	44	22,5	3	10,7
Pós	47	30,7	52	26,5	6	21,4
Total	153	100	196	100	28	100

As médias e o desvio padrão para as idades maternas e paternas, calculadas a partir dos dados da Tabela 3, foram, respectivamente, de $25,5 \pm 7,0$ e $29,8 \pm 8,9$ anos.

Tabela 3. Número (N) e Porcentagem (%) de fissuras (transforame, pré-forame e pós-forame) em relação às faixas de idade materna e paterna nas quais os fissurados foram concebidos. Cefil, dez/2003-mar/2004.

	Idade	Tipo de fissura							
		Trans		Pré		Pós		Total	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Idade Materna	10 -- 17	12	63,1	4	21,1	3	15,8	19	100
	17 -- 24	55	47,4	24	20,7	37	31,9	116	100
	24 -- 31	53	58,9	15	16,7	22	24,4	90	100
	31 -- 38	16	41,0	9	23,1	14	35,9	39	100
	38 -- 45	12	66,7	5	27,8	1	5,5	18	100
	Total	148	52,5	57	20,2	77	27,3	282	100
Idade Paterna	14 -- 23	26	48,2	12	22,2	16	29,6	54	100
	23 -- 32	67	48,5	27	19,6	44	31,9	138	100
	32 -- 41	38	63,4	8	13,3	14	23,3	60	100
	41 -- 50	10	83,3	1	8,3	1	8,3	12	100
	50 -- 59	4	28,6	9	64,3	1	7,1	14	100
	TOTAL	145	52,2	57	20,5	76	27,3	278	100

Os resultados de qui-quadrado para a associação entre as variáveis e os tipos de fissura foram significativos em relação ao gênero ($\chi^2_{0,05,2}=20,6$) e à idade paterna no período da concepção ($\chi^2_{0,05,8}=26,3$), e não significantes considerando-se a prática de tabagismo ($\chi^2_{0,05,2}=1,37$), os antecedentes familiares ($\chi^2_{0,05,2}=3,75$), a classificação socioeconômica ($\chi^2_{0,05,4}=4,38$) e a idade materna de concepção ($\chi^2_{0,05,8}=4,38$).

Discussão

As fissuras faciais, segundo alguns autores (Martinez-Gonzales, 1986; Menegotto e Salzano, 1991; Oliver-Padilla e; Graziosi, 1998, Freitas *et al.*, 2004) comprometem mais indivíduos do gênero masculino, com exceção das fissuras pós-forame, portanto concordantes com os resultados da população estudada nesta pesquisa. Fonseca e Resende (1971), bem como Freitas *et al.* (2004) relataram que a fissura de lábio envolvendo ou não o palato é mais freqüente em homens, enquanto as fissuras somente de palato são mais freqüentes nas mulheres. Segundo Lary e Paulozzi (2001), o palato primário de um feto feminino demora em média uma semana a mais para fechar do que o palato de um feto masculino isso poderia ser uma explicação para a maior freqüência de mulheres com fissura pós-forame, pois as mães permaneceram uma semana a mais na presença de agentes ambientais, os quais associados a fatores genéticos podem levar à má-formação da face.

A análise do efeito do tabaco nesse trabalho demonstrou que a ação teratogênica do cigarro é a mesma na fissura pré, pós e transforame. Na literatura, relata-se que o tabagismo durante a gestação pode contribuir para um aumento de uma a duas vezes sobre a chance de desenvolver uma má-formação facial. Entretanto, ao relacionar o uso de tabaco com os diferentes tipos de fissuras labiopalatinas, Wyszynski (1997) observou equivalência da ação do tabaco para o surgimento dos tipos de fissura labial, palatina e labiopalatina, corroborando com o presente trabalho.

De acordo com Werler (1997), aproximadamente 15% das mulheres fumam durante a gravidez. A nicotina, um componente tóxico do cigarro, é um vaso constritor que no período gestacional diminui o fluxo sanguíneo na artéria útero - placentária, podendo debilitar o perfeito desenvolvimento do embrião ou do feto. Mulheres que fumam mais que 10 cigarros/dia têm maior redução da irrigação placentária (Philipp *et al.*, 1984). Já o monóxido de carbono, ao se combinar com a hemoglobina, pode diminuir a oferta de oxigênio aos tecidos embrionários e fetais, causando uma possível hipoxia (Little *et al.*, 2004).

Embora haja necessidade de mais estudos que visem avaliar a associação do fumo com o desenvolvimento das fissuras, os vários malefícios já relatados do hábito de fumar, somado ao aumento no risco do desenvolvimento das má-formações, é o bastante para justificar a necessidade de campanhas contra o fumo no período gestacional.

A minoria de nossa amostra apresentou

antecedentes familiares portadores de anomalias craniofaciais, o que corresponde ao esperado, de acordo com Lofiego (1992). No entanto, conforme estudo realizado por Cunha *et al.* (2004), há uma correlação significativa entre a presença de malformados na família e a ocorrência de fissuras labiopalatinas. Segundo Gonzaga *et al.* (2001), pais normais têm 0,1% de chances de ter um filho com fissura, enquanto pais normais com um filho fissurado tem de 4,5% a 15% de probabilidade de ter um próximo filho fissurado. Estes resultados reforçam a idéia de que existe uma contribuição da genética na etiologia das fendas faciais, conforme já citado anteriormente.

Em se tratando da classe social, estudos mostram que o baixo nível socio-econômico é um fator de risco para anomalias congênitas tais como as fissuras. Vrijheid (2000) relatou maior prevalência de fissuras em indivíduos de classe baixa. Uma possível explicação para isso é que o baixo nível socioeconômico está relacionado a um déficit nutricional e a uma maior tensão emocional durante a gestação (Dressler e Santos, 2000), e sabe-se que o estresse emocional severo durante a organogênese pode causar más-formações congênitas (Hansen *et al.*, 2001).

Carmichael e Shaw (2000) estudou casos-controles com mães de portadores de anomalias tais como defeito cardíaco, defeitos do tubo neural, fissura orofacial e deformidades em membros. Elas foram entrevistadas para saber se houve momentos de estresse durante a gravidez tais como: perda do esposo ou do emprego, morte de alguém próximo, separação ou divórcio. Os resultados indicaram que mães que passaram por um ou mais eventos citados acima apresentaram maior chance de terem filhos com certas anomalias congênitas, entre elas as fissuras labiopalatinas.

Desde algum tempo, sabe-se que o excesso de cortisol, hormônio liberado em situações de estresse (Guyton e Hall, 2002), pode causar fenda palatina em embriões de camundongos (Lofiego, 1992). Há muitas investigações sobre possíveis mecanismos da ação de corticosteróides, entretanto o seu modo de ação teratogênica não é inteiramente esclarecido. Possíveis mecanismos propostos na indução de fenda palatina pelo cortisol incluem: disfunção na síntese de glicosaminoglicanas, colágeno ou ambos, estabilização da membrana intracelular lisossômica, perda de líquido amniótico e miopatia (Greene e Kochhar, 1975).

No que se refere às faixas de idade materna e paterna no período da concepção, os nossos dados encontrados estão de acordo com outros estudos em

relação à média das idades paternas ser maior que a das idades maternas, dado também encontrado em Blanco-Davila (2003). A proporção entre os diferentes tipos de fissuras foi praticamente a mesma para as faixas de idade maternas consideradas, visto que o teste qui-quadrado apresentou-se negativo para a associação entre estas variáveis. Isto sugere que, embora haja relatos de que o aumento da idade materna pode constituir um fator de risco para o surgimento de más-formações faciais (Cooper *et al.*, 2000; Vieira *et al.*, 2002), este risco ocorre de forma igual tanto para as fissuras pós e pré-forame isoladas quanto para as transforame.

A associação entre a idade paterna e o surgimento das fissuras é descrita na literatura de forma confusa, visto que há muita controvérsia entre os dados publicados. Enquanto alguns estudos sugerem que o aumento da idade paterna constitui fator de risco para o surgimento de fissuras (Savitz *et al.*, 1991; Mancintosh *et al.*, 1995), outros opõem-se a esta idéia (Czeizel e Tsuadi, 1971; Leck, 1976). No estudo apresentado aqui, as faixas de idade paterna apresentaram valor positivo de qui-quadrado quando comparadas com os tipos de fendas labiopalatinas. Este dado se deve principalmente à grande prevalência de fissuras pré-forame entre os filhos de pais com idade acima de 50 anos, ao contrário das outras faixas de idade onde a fissura de maior prevalência havia sido a do tipo transforame.

Em síntese, pode-se afirmar que a população estudada não difere daquelas descritas pela maioria dos pesquisadores ao tratar de más-formações faciais. Cabe aqui ressaltar que ainda são poucas as instituições que propiciam cuidados específicos para deficientes faciais no Brasil, o que pode motivar a falta de acompanhamento destes em função da distância que devem percorrer até o centro de tratamento mais próximo.

Referências

- BLANCO-DAVILA, F. Incidence of cleft lip and palate in the northeast of Mexico: a 10-year study. *J. Craniofac. Surg.*, Boston, v. 14, n. 4, p. 533-7, 2003.
- CARMICHAEL S.L.; SHAW G.M. Maternal Life Event Stress and Congenital Anomalies. *Obstet. Gynecol. Surv.*, Baltimore, v. 55, n. 8, p. 468-469, 2000.
- COOPER, ME. *et al.* Descriptive epidemiology of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in Shanghai, China, from 1980 to 1989. *Cleft Palate Craniofac J.*, Baltimore, v. 37, p. 274-80, 2000.
- CUNHA, E.C.M. *et al.* Anthropometry and risk factors in newborns with facial clefts. *Rev. Bras. Epidemiol.*, São Paulo, v. 7, n. 4, p. 417-422, 2004.
- CZEIZEL, A; TUSNADI, G. An epidemiological study of

- cleft with or without cleft palate and posterior cleft palate in Hungary. *Hum Hered*, Basel, v. 1, p. 17-38, 1971.
- DRESSLER, W.W.; SANTOS, J.E. Social and cultural dimensions of hypertension in Brazil: a review. *Cad. Saúde Pública*. Rio de Janeiro, v. 16, p. 305-18, 2000.
- FONSECA, E.P.; REZENDE J.R.V. Incidência das malformações do lábio e do palato. *Rev. Fac. Odontol.*, São Paulo, v. 9, p. 45-58, 1971.
- FREITAS, J.A.S. *et al.* Current data on the characterization of oral clefts in Brazil. *Braz. Oral Res.*, v. 18, n. 2, p. 128-133, 2004.
- GONZAGA, H.F.S. *et al.* Malformações da face de interesse para o pediatra. *Pediatria Atual*, v. 14, n. 7, p. 53-58, 2001.
- GRABB, W.C. *et al.* *Cleft lip and palate: surgical, dental and speech aspects*. Boston: Little Brown, 1971.
- GRACIANO, M.I. *et al.* Critérios de avaliação para classificação sócio-econômica: elementos de atualização. *Serv. Soc. Real.*, Franca, v. 8, n. 1, p. 109-128, 1999.
- GRAZIOSI, M.A.O.C. *et al.* Prevalência das anomalias labiais e/ou palatais entre os pacientes que frequentaram o centro de tratamento das deformidades labiopalatais da faculdade de odontologia. Campus de São José dos Campos – Unesp 1991/1992. *Pós-Grad. Rev. Fac. Odontol.*, São José dos Campos, v. 1, n. 1, jul/dez. 1998.
- GREENE, R.M.; KOCHHAR, D.M. Some aspects of corticosteroid-induced cleft palate: a review. *Teratology*, New York, v. 11, n. 1, p. 47-55, 1975.
- GUYTON, L.C.; HALL, J.E. *Tratado de Fisiologia Médica*. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2002.
- HANSEN, D. *et al.* Serious life events and congenital malformations: a national study with complete follow-up. *The Lancet*, London, v. 163, n. 8, p. 1051-1057, 2001.
- HANSON, J.W. *Patterns of abnormal human craniofacial development*. In: PRATT R.M.; CHRISTIANSEN R.L. (Ed.) *Current Research Trends in Prenatal Craniofacial Development*. New York: Elsevier North Holland, 1980.
- LARY, J.M.; PAULOZZI, L.J. Sex differences in the prevalence of human birth defects: a population-based study. *Teratology*, New York, v. 64, p. 237-251, 2001.
- LECK, I. Descriptive epidemiology of common malformations. *Br. Med. Bull.*, Edinburgh, v. 32, p. 45-5, 1976.
- LITTLE, J. *et al.* Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Bull World Health Organ.*, New York, v. 82, p. 213-218, 2004.
- LOFIEGO, J.L. *Fissura lábio-palatina: avaliação, diagnóstico e tratamento fonoaudiológico*. Rio de Janeiro: Revinter, cap. 3-6, p. 8-44, 1992.
- MACINTOSH, G.C. *et al.* Paternal age and the risk of burth defects in offspring. *Epidemiology*, Baltimore, v. 6, p. 282-88, 1995.
- MENEGOTTO, B.C.; SALZANO, F.M. Epidemiology of oral clefts in a large South American sample. *Cleft Palat Craniofac J.*, Baltimore, v. 28, n. 4, p. 373-376, 1991.
- MOORE, K.L.; PERSAUD, T.V.N. *Embriologia Clínica*. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2004.
- NUSSBAUM, R.L. *et al.* *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. 6. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2001.
- OLIVER-PADILLA, G.; MARTINEZ-GONZALEZ, V. Cleft Lip and Palate in Puerto Rico: a thirty-three year study. *Cleft Palate Craniofac. J.*, Baltimore, v. 23, n. 1, p. 48-57, 1986.
- PHILIPP, K. *et al.* Effects of smoking on uteroplacental blood flow. *Gynecol. Obstet. Investig.*, Basel, v. 17, p. 179-182, 1984.
- SAVITZ, D.A. *et al.* Influence of paternal age, smoking, and alcohol consumption congenital anomalies. *Teratology*, New York, v. 44, n. 4, p. 429-40, 1991.
- SAXÉN, I.; LATHI, A. Cleft lip and palate in Finland: incidence, secular, seasonal and geographical variation. *Teratology*; v. 9, p. 217-23, 1974.
- SPINA, V. *et al.* Classificação das fissuras lábio-palatinas. Sugestão de Modificação. *Revista Hospital Clínica Faculdade de Medicina*, São Paulo; v. 27, p. 5-6, 1972.
- VIEIRA, A.A.C. *et al.* Maternal age and oral clefts: A reappraisal. *Oral Sur. Oral Med. Oral Pathol.*, Saint Louis, v. 94, n. 5, p. 530-35, 2002.
- VRIJHEID, H. *et al.* Socioeconomic inequalities in risk of congenital anomaly. *Arch. Dis. Child.*, London, v. 82, p. 349-352, 2000.
- WERLER, M.M. Teratogen Update: Smoking and reproductive outcome. *Teratology*, New York, v. 55, p. 382-8, 1997.
- WYSZYNSKI, D.F. *et al.* Maternal cigarette smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Cleft Palate-Craniofac. J.*, Baltimore, v. 34, p. 206-210, 1997.

Received on January 19, 2005.

Accepted on May 09, 2005.