

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

FENDAS PALATINAS NÃO SINDRÓMICAS: CLASSIFICAÇÃO, BASES GENÉTICAS, FATORES DE RISCO E EXPRESSÃO ORO- DENTÁRIA – REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Trabalho submetido por

Louise Elise Marie Gekiere

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Junho de 2026

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

FENDAS PALATINAS NÃO SINDRÓMICAS: CLASSIFICAÇÃO, BASES GENÉTICAS, FATORES DE RISCO E EXPRESSÃO ORO- DENTÁRIA – REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

Trabalho submetido por

Louise Elise Marie Gekiere

para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por

Professor Jorge Rebola

Junho de 2026

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de expressar a minha gratidão ao meu orientador, Prof. Jorge Rebola, pelos seus conselhos, disponibilidade e paciência ao longo de toda a elaboração desta dissertação. Agradeço igualmente ao Instituto Universitário Egas Moniz (IUEM) e a todo o seu corpo docente pelo seu acompanhamento e pela formação académica que me foi transmitida ao longo destes anos.

Aos meus pais, agradeço-vos por me terem proporcionado a oportunidade de realizar estes estudos e por todo o vosso investimento para que nunca me faltasse nada.

À minha avó, ao meu tio, à minha irmã e ao meu irmão, um agradecimento muito especial pelo vosso apoio e pelos momentos partilhados em conjunto, que foram essenciais para me dar força ao longo deste percurso exigente.

Ao meu colega de casa e a toda a sua família, a minha mais sincera gratidão. Obrigada por me terem acolhido de braços abertos, obrigada pelas vossas visitas e pelo vosso imenso apoio, que me permitiu sentir em casa mesmo estando longe.

Por fim, às minhas amigas de infância, obrigada por estarem sempre presentes e por me apoiarem independentemente da distância. Gostaria também de estender este agradecimento às amigas que fiz durante o curso. A vossa entreaajuda, a partilha de experiências e o apoio diário foram essenciais para tornar este percurso académico muito mais leve e inesquecível.

A todos, uma imensa obrigada.

Declaração de Honra

Código | IMP-EM-EI-111_01

Declaro, por minha honra, que o presente trabalho académico é original e foi elaborado por mim própria, não se tendo recorrido a quaisquer outras fontes, para além das indicadas, usadas, adotadas literalmente ou adaptados a partir dos seus originais (em fontes impressas, não impressas ou na internet) e encontram-se adequados, identificados e citados, com observância das convenções do trabalho académico em vigor.

Mais declaro que esta Tese Fendas palatinas não sindrómicas: classificação, bases genéticas, fatores de risco e expressão oro-dentária – revisão sistemática de literatura não foi apresentada, para efeitos de avaliação, a qualquer outra entidade ou instituição, para além da(s) diretamente envolvida(s) na sua elaboração, e que os conteúdos das versões impressa e eletrónica são inteiramente coincidentes.

Declaro, igualmente, encontrar-me ciente de que a inclusão, neste texto, de qualquer falsa declaração terá consequências legais.

Data: 10/06/2026

Declaração Conflito de Interesses (DCI)

Código | IMP-EM-EI-110_01

Eu Louise Elise Marie Gekiere, referente a Tese Fendas palatinas não sindrómicas: classificação, bases genéticas, fatores de risco e expressão oro-dentária – revisão sistemática de literatura declaro que não possuo conflitos de interesse de ordem pessoal, comercial, académica, político ou financeiro.

Data: 10/06/2026

Declaração de Financiamento

Código | IMP-EM-EI-113_01

Eu Louise Elise Marie Gekiere, referente a Tese Fendas palatinas não sindrómicas: classificação, bases genéticas, fatores de risco e expressão oro-dentária – revisão sistemática de literatura declaro que o meu trabalho não se encontra financiado.

Data: 10/06/2026

Declaração de Ética e Registo

Código | IMP-EM-EI-112_01

Eu Louise Elise Marie Gekiere, referente a Tese Fendas palatinas não sindrómicas: classificação, bases genéticas, fatores de risco e expressão oro-dentária – revisão sistemática de literatura declaro que por se tratar de uma revisão sistemática da literatura baseada exclusivamente em dados previamente publicados, não necessitou de aprovação por Comissão de Ética nem de consentimento informado.

Data: 10/06/2026

Declaração de Disponibilidade de Dados

Código | IMP-EM-EI-150

A presente Declaração de Disponibilidade de Dados reflete o compromisso do Instituto Universitário Egas Moniz em promover a transparência, a reprodutibilidade científica e o acesso aberto aos dados gerados no âmbito dos projetos a decorrer nesta IES, em conformidade com os princípios éticos e legais aplicáveis e com os princípios FAIR. Esta declaração estabelece as condições e as diretrizes para o acesso, o compartilhamento e a reutilização dos dados, garantindo que sejam utilizados de forma responsável e em benefício da comunidade científica e da sociedade.

A seguinte tabela apresenta diferentes opções de partilha de dados, incluindo exemplos de formatos e níveis de acessibilidade. Deverá selecionar a(s) opção(ões) que melhor se adequa(m) ao seu projeto, assegurando o cumprimento das diretrizes éticas e científicas aplicáveis.

Tabela 1: Exemplos de declarações de disponibilidade de dados. Onde aparece [nome do repositório, por exemplo, "pure"] deve ser preenchido

Disponibilidade de dados	Modelo de declaração de disponibilidade de dados	Política de partilha	Assinale com "x"
Dados disponíveis num repositório público que emite conjuntos de dados com DOIs	Os dados que apoiam as conclusões deste estudo estão disponíveis em [nome do repositório, por exemplo, "pure"] em http://doi.org/[doi] , número de referência [número de referência].	Partilha geral sem pedido	
Dados abertamente disponíveis num repositório público que não emite DOIs	Os dados que apoiam as conclusões deste estudo estão disponíveis em [nome do repositório] em [URL], número de referência [número de referência].	Partilha geral sem pedido	
Dados derivados de recursos do domínio público	Os dados que apoiam as conclusões deste estudo estão disponíveis em [nome do repositório] em [URL/DOI], número de referência [número de referência]. Estes dados foram obtidos a partir dos seguintes recursos disponíveis no domínio público: [listar recursos e URLs]	Partilha geral sem pedido	

Declaração de Disponibilidade de Dados

Código | IMP-EM-EI-150

Dados disponíveis no artigo ou nos seus materiais suplementares	Os autores confirmam que os dados que suportam as conclusões deste estudo estão disponíveis no artigo [e/ou] nos seus materiais suplementares.	Básico, partilhar a pedido	
Dados gerados numa instalação central de grande escala, disponíveis mediante pedido	Os dados em bruto foram gerados em [nome da instalação]. Os dados derivados que suportam as conclusões deste estudo estão disponíveis junto do autor correspondente [iniciais], mediante pedido.	Básico, partilhar a pedido	
Embargo dos dados devido a restrições comerciais	Os dados que suportam os resultados estarão disponíveis em [nome do repositório] em [URL / ligação DOI] após um embargo de [6 meses] a partir da data de publicação para permitir a comercialização dos resultados da investigação.	Básico, Partilhar a pedido	
Dados disponíveis a pedido devido a restrições de privacidade/éticas	Os dados que sustentam as conclusões deste estudo estão disponíveis mediante pedido ao autor correspondente, [iniciais]. Os dados não estão disponíveis ao público devido a [restrições, por exemplo, o facto de conterem informações que podem comprometer a privacidade dos participantes na investigação].	Básico, Partilhar a pedido	
Dados sujeitos a restrições de terceiros	Os dados que suportam as conclusões deste estudo estão disponíveis [junto de] [terceiros]. Aplicam-se restrições à disponibilidade destes dados, que foram utilizados sob licença para este estudo. Os dados estão disponíveis [através dos autores / no URL] com a permissão de [terceiros].	Básico, Partilhar a pedido	
Dados disponíveis a pedido dos autores	Os dados que suportam as conclusões deste estudo estão disponíveis junto do autor	Básico, Partilhar a pedido	

Declaração de Disponibilidade de Dados

Código | IMP-EM-EI-150

	correspondente, [iniciais do autor], mediante pedido razoável.		
Partilha de dados não aplicável - não foram gerados novos dados	A partilha de dados não é aplicável a este artigo, uma vez que não foram criados ou analisados novos dados neste estudo.	-	x
Dados não digitais disponíveis	Os dados não digitais que suportam este estudo são conservados em [adicionar local].	Básicos	
Dados não disponíveis devido a restrições [éticas/legais/comerciais]	Devido à natureza da investigação, os dados de apoio [éticos/legais/comerciais] não estão disponíveis.	-	
Dados não disponíveis - consentimento do participante	Os participantes neste estudo não deram consentimento escrito para que os seus dados fossem partilhados publicamente, pelo que, devido à natureza sensível da investigação, os dados de apoio não estão disponíveis.	-	



O Orientando: _____ Data: 10/06/2026



O Orientador: _____ Data: 10/06/2026

O Coorientador (se aplicável): _____ Data: __/__/

Resumo

Objetivo: A fenda palatina não síndrômica isolada (FPNS) é uma malformação craniofacial complexa. Historicamente agrupada com as fendas labiopalatinas, evidências recentes sugerem que a FPNS possui uma etiologia distinta. O objetivo principal desta revisão sistemática é sintetizar a literatura atual sobre as interações entre os fatores genéticos e ambientais, bem como as manifestações oro-dentárias específicas associadas a esta malformação.

Metodologia: Foi realizada uma revisão sistemática da literatura seguindo as diretrizes PRISMA, focada em artigos que isolam clinicamente o fenótipo da fenda palatina não síndrômica.

Resultados: A evidência confirma que a FPNS constitui uma entidade etiológica independente. A nível genético, variantes em genes como PAX9, CRISPLD2, PDGFRA e FOXP1 estão consistentemente associadas ao seu desenvolvimento. O gene IRF6 revela um efeito pleiotrópico paradoxal, aumentando o risco de fenda palatina enquanto atua como protetor contra a fenda labial. Ambientalmente, o risco aumenta com o tabagismo, a hipertermia e a exposição a toxinas, enquanto a suplementação multivitamínica atua como fator protetor. Na vertente oro-dentária, a FPNS afeta drasticamente o desenvolvimento dentário; a agenesia (37,1%) e o taurodontismo (com prevalência até 67%) destacam-se como as anomalias primárias, frequentemente acompanhadas por retrusão mandibular (Classe II esquelética).

Conclusão: A FPNS apresenta uma arquitetura genética, uma suscetibilidade ambiental e uma expressão oro-dentária únicas. A elevada complexidade e prevalência de anomalias dentárias sublinham a centralidade da Medicina Dentária no diagnóstico e na reabilitação destas crianças, abrindo caminho para a medicina personalizada e o aconselhamento genético.

Palavras-chave: Fenda Palatina Não Síndrômica; Fatores Genéticos; Fatores Ambientais; Anomalias Dentárias; Revisão Sistemática.

Abstract

Objective: Isolated non-syndromic cleft palate (NSCPO) is a complex craniofacial malformation. Historically grouped with cleft lip and palate, recent evidence suggests that NSCPO has a distinct etiology. The main objective of this systematic review is to synthesize current literature on the interactions between genetic and environmental factors, as well as the specific oro-dental manifestations associated with this malformation.

Methodology: A systematic literature review was conducted following PRISMA guidelines, focusing on articles that clinically isolate the non-syndromic cleft palate phenotype.

Results: Evidence confirms that NSCPO constitutes an independent etiologic entity. At the genetic level, variants in genes such as *PAX9*, *CRISPLD2*, *PDGFRA*, and *FOXP1* are consistently associated with its development. The *IRF6* gene reveals a paradoxical pleiotropic effect, increasing the risk of cleft palate while acting as a protective factor against cleft lip. Environmentally, the risk increases with smoking, hyperthermia, and exposure to toxins, whereas multivitamin supplementation acts as a protective factor. In terms of oro-dental aspects, NSCPO drastically affects dental development; tooth agenesis (37.1%) and taurodontism (with a prevalence up to 67%) stand out as the primary anomalies, frequently accompanied by mandibular retrusion (Skeletal Class II).

Conclusion: An integrated understanding of the interactions between genetics and the environment in CPO is crucial. The translation of this scientific knowledge will allow the development of more personalized medicine, with targeted genetic counselling and optimized multidisciplinary clinical intervention, highlighting the fundamental role of the dentist in the functional and aesthetic rehabilitation of these patients.

Keywords: Cleft Palate, Genetic Predisposition, Environmental Risk Factors, Dental Anomalies, Systematic Review.

Índice

1. INTRODUÇÃO	15
1.1. CONTEXTUALIZAÇÃO E EPIDEMIOLOGIA	15
1.2. CLASSIFICAÇÃO DAS FENDAS PALATINAS: SINDRÓMICAS E NÃO SINDRÓMICAS	16
1.3. ETIOPATOGENIA: BASES GENÉTICAS E EMBRIOLOGIA DAS FENDAS PALATINAS NÃO SINDRÓMICAS	17
1.4. FATORES DE RISCO AMBIENTAIS, MATERNOS E EPIGENÉTICA	18
1.5. EXPRESSÃO ORO-DENTÁRIA E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADA ÀS FENDAS PALATINAS NÃO SINDRÓMICAS	19
1.6. JUSTIFICAÇÃO E OBJETIVOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA	21
2. METODOLOGIA.....	22
2.1. TIPO DE ESTUDO E PROTOCOLO	22
2.2. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	22
2.2.1. <i>Critérios de Inclusão</i>	22
2.2.2. <i>Critérios de exclusão</i>	23
2.3. ESTRATÉGIA DE PESQUISA	23
2.4. SELEÇÃO DOS ESTUDOS	24
2.5. EXTRAÇÃO DOS DADOS	25
2.6. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	25
2.7. SÍNTESE DOS DADOS.....	25
3. RESULTADOS	27
3.1. SELEÇÃO DE ESTUDOS	27
3.2. CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	29
3.3. IMPACTO DOS FATORES GENÉTICOS SOBRE A FPNS.....	43
3.4. IMPACTO DOS FATORES AMBIENTAIS SOBRE A FPNS	44
3.5. IMPACTO DENTÁRIO EM PACIENTES COM FPNS	46
3.6. RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	47
3.7. SÍNTESE FINAL DOS RESULTADOS.....	52
4. DISCUSSÃO	53
4.1. A FPNS COMO ENTIDADE BIOLÓGICA PRÓPRIA E INTEGRAÇÃO BIOLÓGICA	53
4.2. ANÁLISE CRÍTICA DOS RESULTADOS CONTRADITÓRIOS E FATORES AMBIENTAIS	55

4.3.	A EXPRESSÃO ORO-DENTÁRIA E A PERTINÊNCIA PARA A MEDICINA DENTÁRIA	56
4.4.	LIMITAÇÕES DA REVISÃO	58
4.4.1.	<i>Viés de Memória e Desenho de Estudo</i>	58
4.4.2.	<i>Reduzida dimensão de Amostra</i>	58
4.4.3.	<i>Heterogeneidade fenotípica e erros de registo</i>	59
4.4.4.	<i>Generalização limitada</i>	59
4.5.	PERSPETIVAS FUTURAS DE INVESTIGAÇÃO	59
4.5.1.	<i>Estudos genéticos e Epigenéticos Integrados</i>	59
4.5.2.	<i>Mais participantes e estudos a longo prazo</i>	60
4.5.3.	<i>Mais estudos em populações mistas e translação clínica</i>	60
5.	CONCLUSÃO	61
6.	BIBLIOGRAFIA	63

ÍNDICE DE FIGURA

FIGURA 1 : DIAGRAMA DE FLUXO PRISMA 2020 DETALHANDO O PROCESSO DE SELEÇÃO DE LITERATURA.	29
---	----

ÍNDICE DE TABELA

TABELA 1: CARACTERÍSTICAS GERAIS, VARIÁVEIS ANALISADAS E SÍNTESE DOS PRINCIPAIS RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	30
TABELA 2 : AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS E DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS 35 ESTUDOS INCLUÍDOS, UTILIZANDO A ESCALA DE NEWCASTLE-OTTAWA (NOS).	49

Lista de Abreviaturas

- BMP** – *Bone Morphogenetic Protein* (Proteína Morfogenética Óssea)
- CCP** – *Complete Cleft Palate* (Fenda Palatina Completa)
- CI / IC** – *Confidence Interval* / Intervalo de Confiança
- CL/P** – *Cleft Lip with or without Cleft Palate*
- CPO** – *Cleft Palate Only* (Fenda Palatina Isolada)
- CRISPLD2** – *Cysteine Rich Secretory Protein LCCL Domain Containing 2*
- ETS** – *Environmental Tobacco Smoke* (Fumo Ambiental de Tabaco)
- FGF** – *Fibroblast Growth Factor* (Fator de Crescimento de Fibroblastos)
- FL/P** – Fenda Labial com ou sem Fenda Palatina
- FOXE1** – *Forkhead Box E1*
- FOXP1** – *Forkhead Box P1*
- FP** – Fenda Palatina
- FPI** – Fenda Palatina Isolada
- FPNS** – Fenda Palatina Não Sindrômica
- GWAS** – *Genome-Wide Association Studies* (Estudos de Associação à Escala do Genoma)
- GxE** – Interação Gene-Ambiente
- ICP** – *Incomplete Cleft Palate* (Fenda Palatina Incompleta)
- IMC** – Índice de Massa Corporal
- IRF6** – *Interferon Regulatory Factor 6*
- LAHSHAL** – Sistema de Classificação de Fendas Orofaciais
- MSX1** – *Muscle Segment Homeobox 1*
- NSCLO** – *Non-Syndromic Cleft Lip Only* (Fenda Labial Não Sindrômica Isolada)
- NSCLP** – *Non-Syndromic Cleft Lip and Palate* (Fenda Labiopalatina Não Sindrômica)

NSCPO – *Non-Syndromic Cleft Palate Only* (Fenda Palatina Não Sindrónica Isolada)

OR – *Odds Ratio*

PAX9 – *Paired Box 9*

PCP – *Posterior Cleft Palate* (Fenda Palatina Posterior Isolada)

PDGFRA – *Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha*

PEOS – *Population, Exposure, Outcome, Study design*

PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

SNP – *Single Nucleotide Polymorphism* (Polimorfismo de Nucleótido Único)

TBX22 – *T-box Transcription Factor 22*

1. Introdução

1.1. Contextualização e epidemiologia

As fendas oro faciais constituem um grupo de malformações craniofaciais congénitas que incluem as fendas labiais (FL), as fendas palatinas isoladas (FPI) e as fendas labiopalatinas (FLP). Estas malformações representam uma das alterações craniofaciais congénitas mais frequentes a nível mundial e caracterizam-se por uma descontinuidade anatómica que pode envolver o lábio, o processo alveolar e/ou o palato duro e mole. Para além da alteração anatómica, estas condições apresentam importantes repercussões funcionais, estéticas e psicossociais, podendo comprometer funções essenciais como a alimentação, a respiração, a fonação e a audição. Consequentemente, o tratamento destes indivíduos requer frequentemente uma abordagem multidisciplinar prolongada, envolvendo cirurgia maxilofacial, ortodontia, medicina dentária pediátrica, terapia da fala e apoio psicossocial desde o nascimento até à idade adulta (Babai & Irving, 2023; Mossey et al., 2009).

Do ponto de vista epidemiológico, a prevalência global das fendas orofaciais é frequentemente estimada em aproximadamente 1 caso por cada 700 nascimentos vivos. Contudo, estudos populacionais demonstram uma variação significativa entre diferentes regiões geográficas e grupos étnicos, com taxas que podem oscilar entre cerca de 1/500 e 1/2500 nascimentos. As incidências mais elevadas são geralmente observadas em populações asiáticas e ameríndias, enquanto as populações de ascendência africana apresentam taxas consideravelmente mais baixas. As populações caucasianas tendem a apresentar valores intermédios de prevalência (Cheng et al., 2023; Dixon et al., 2011).

Para além da variabilidade geográfica, existem também diferenças epidemiológicas relevantes entre os diferentes tipos de fenda. A fenda labial com ou sem fenda palatina (FL/P) apresenta uma distribuição distinta da fenda palatina isolada (FPI), sugerindo que estas duas entidades possam ter bases

embriológicas e genéticas parcialmente diferentes. De facto, estudos epidemiológicos indicam que a prevalência de FL/P pode variar entre aproximadamente 3,4 e 22,9 por 10 000 nascimentos, enquanto a FPI apresenta taxas entre 1,3 e 25,3 por 10 000 nascimentos, dependendo da população estudada. Estas diferenças epidemiológicas refletem provavelmente a interação complexa entre fatores genéticos, biológicos, ambientais e socioeconómicos. Observações provenientes de estudos de migração populacional sugerem que determinados grupos mantêm níveis de risco semelhantes aos das suas populações de origem, o que reforça a importância da componente genética na suscetibilidade individual, sem excluir a influência dos fatores ambientais (Mossey et al., 2009).

Adicionalmente, foram descritas diferenças relacionadas com o sexo biológico. A fenda labial com ou sem fenda palatina ocorre mais frequentemente em indivíduos do sexo masculino, com uma proporção aproximada de 2:1, enquanto a fenda palatina isolada apresenta maior prevalência no sexo feminino. Estas diferenças sugerem a existência de interações complexas entre fatores genéticos, hormonais e ambientais, reforçando o carácter multifatorial da etiologia destas malformações (Dixon et al., 2011; Salinas et al., 2026).

1.2. Classificação das fendas palatinas: sindrômicas e não sindrômicas

A classificação das fendas orofaciais evoluiu progressivamente ao longo do tempo, acompanhando os avanços no conhecimento anatómico, embriológico e genético. Inicialmente, baseada apenas em critérios morfológicos, passou posteriormente a integrar aspetos embriológicos e funcionais, permitindo uma caracterização mais precisa destas malformações. Historicamente, as classificações baseavam-se sobretudo em critérios morfológicos e anatómicos. Entre os sistemas mais utilizados destaca-se a classificação proposta por Veau, em 1931, que divide as fendas em quatro grupos principais segundo a extensão anatómica da lesão (M S, 2011).

Posteriormente, Kernahan e Stark introduziram uma abordagem baseada na distinção entre palato primário e secundário, utilizando o forame incisivo como referência anatômica. A partir desta evolução conceptual surgiram sistemas padronizados mais detalhados, como o sistema LAHSHAL, amplamente utilizado em contexto clínico e epidemiológico por permitir uma descrição sistemática das estruturas afetadas e facilitar a comunicação entre diferentes especialidades (Houkes et al., 2023; M S, 2011).

Do ponto de vista clínico e fenotípico, as fendas podem ser classificadas em três grupos principais; fendas labiais (FL), fenda labiopalatina (FLP) e fenda palatina isolada (FP). Esta classificação leva em consideração a extensão da lesão e permite a distinção entre as formas completas e incompletas, e as formas unilaterais e bilaterais. Em termos etiopatogénicos, estas malformações resultam de uma falha nos eventos de fusão embrionária, ou seja, uma falha na transformação ou degeneração da linha epitelial de fusão entre os botões faciais (Dixon et al., 2011; Mossey et al., 2009)

Do ponto de vista etiológico, as fendas orofaciais são habitualmente classificadas em formas sindrómicas e não sindrómicas. As formas sindrómicas estão associadas a outras malformações congénitas ou síndromes genéticas específicas, frequentemente resultantes de alterações cromossómicas ou mutações monogénicas. Por outro lado, as formas não sindrómicas, que representam a maioria dos casos, ocorrem isoladamente, sem outras anomalias estruturais associadas (Dixon et al., 2011; Mossey et al., 2009).

1.3. Etiopatogenia: Bases genéticas e embriologia das fendas palatinas não sindrómicas

A etiopatogenia das fendas orofaciais envolve um conjunto complexo de processos embrionários e moleculares. A formação da face humana inicia-se por volta da quarta semana de gestação e envolve a migração de células da crista neural, a proliferação celular e a fusão progressiva dos processos faciais. A fenda labial pode ocorrer quando existe falha na fusão entre os processos maxilares e os processos nasais mediais, enquanto a fenda palatina resulta geralmente de uma falha na elevação, aproximação ou fusão das prateleiras

palatinas durante o desenvolvimento do palato secundário, entre a sétima e a décima semanas de gestação (Babai & Irving, 2023; Dixon et al., 2011; Mossey et al., 2009).

As fendas palatinas não sindrômicas são atualmente consideradas doenças multifatoriais, cuja etiologia resulta da interação entre múltiplas variantes genéticas e fatores ambientais. O modelo de hereditariedade mais aceite é o poligénico, no qual múltiplas variantes genéticas de pequeno efeito contribuem progressivamente para a suscetibilidade individual. A elevada herdabilidade observada nestas malformações, bem como as taxas de recorrência familiar descritas na literatura, reforçam a importância da componente genética no seu desenvolvimento (Babai & Irving, 2023; Cheng et al., 2023).

Entre os genes mais consistentemente associados a estas malformações destacam-se o *Interferon Regulatory Factor 6 (IRF6)*, o *Muscle Segment Homeobox 1 (MSX1)*, o *Paired Box 9 (PAX9)* e o *T-box Transcription Factor 22 (TBX22)*. As vias do Fibroblast Growth Factor (FGF) e da Bone Morphogenetic Protein (BMP) desempenham um papel essencial na morfogénese craniofacial e na odontogénese, podendo explicar a associação frequente entre fendas orofaciais e anomalias dentárias (Carinci et al., 2007; Dixon et al., 2011; Song et al., 2013).

Estudos genómicos recentes, nomeadamente genome-wide association studies (GWAS), identificaram ainda múltiplos *loci* adicionais associados à suscetibilidade para estas malformações, incluindo regiões cromossómicas como 8q24, frequentemente descrita como uma região regulatória relevante. Foram igualmente identificados outros *loci* de suscetibilidade, incluindo as regiões cromossómicas 1q, 9q, 16p12.1 e 17q22 (Dixon et al., 2011; Babai & Irving, 2023; Cheng et al., 2023).

1.4. Fatores de risco ambientais, maternos e epigenética

Para além dos fatores genéticos, diversos fatores ambientais e maternos têm sido associados ao risco de desenvolvimento destas malformações. Entre os

mais estudados destaca-se o tabagismo materno, cuja associação com o aumento do risco de fenda orofacial foi demonstrada em diversas meta-análises. O risco parece ser parcialmente modulado por variantes genéticas envolvidas na metabolização de xenobióticos, como os genes GSTT1, GSTM1 e CYP1A1, ilustrando um exemplo clássico de interação gene-ambiente (Mossey et al., 2009; Dixon et al., 2011).

O estado de saúde sistémico materno desempenha igualmente um papel relevante na susceptibilidade a estas malformações. De facto, foi demonstrado que condições clínicas como a obesidade, a diabetes tipo 1 e o stress fisiológico (como a hipertermia) aumentam significativamente o risco de fendas orofaciais (Mossey et al., 2009; Ács et al., 2024). Embora a associação direta com o estatuto socioeconómico seja complexa de estabelecer formalmente, a literatura enfatiza o efeito cumulativo das exposições adversas. A sobreposição de fatores ambientais tais como uma nutrição materna deficiente, o contacto com compostos químicos ou agrícolas e a presença de doenças infecciosas maternas aumenta sinergicamente o risco teratogénico (Mossey et al., 2009; Vyas et al., 2020). No contexto nutricional, o ácido fólico assume particular relevância, sendo amplamente reconhecido o seu possível papel na prevenção de algumas formas de fendas orofaciais (Alade et al., 2022).

Paralelamente, os mecanismos epigenéticos têm despertado crescente interesse, podendo mediar a influência de fatores ambientais sobre a expressão génica durante o desenvolvimento embrionário. Alterações na metilação do ADN, modificações de histonas e regulação por microRNAs podem contribuir para explicar a variabilidade fenotípica observada entre indivíduos com predisposição genética semelhante (Alade et al., 2022; Sharp et al., 2017; N. Wu et al., 2018).

1.5. Expressão oro-dentária e implicações clínicas associada às fendas palatinas não sindrómicas

As fendas orofaciais não constituem apenas uma descontinuidade anatómica craniofacial, encontrando-se frequentemente associadas a múltiplas alterações dentárias e esqueléticas. Estas alterações refletem perturbações comuns dos

processos embrionários envolvidos na morfogênese craniofacial e na odontogênese (Babai & Irving, 2023; Cheng et al., 2023; Song et al., 2013).

Para além da malformação craniofacial propriamente dita, os indivíduos com fendas orofaciais apresentam frequentemente anomalias dentárias associadas. Estas incluem alterações no número, forma, tamanho e erupção dos dentes. A agenesia dentária, particularmente do incisivo lateral maxilar adjacente à fenda, constitui a anomalia mais frequentemente reportada, sendo significativamente mais prevalente nestes doentes do que na população geral. Outras alterações descritas incluem dentes supranumerários, microdontia, hipoplasia do esmalte e distúrbios eruptivos (Azevedo et al., 2025; Marzouk et al., 2021).

A identificação precoce dessas anomalias é essencial para o planeamento terapêutico multidisciplinar, uma vez que a presença de agenesias ou dentes supranumerários pode influenciar diretamente as decisões relacionadas com a gestão de espaços, o alinhamento dentário e a necessidade de futuras reabilitações protéticas ou implantares. Consequentemente, a avaliação dentária detalhada constitui uma componente indispensável da caracterização clínica global do fenótipo da fenda (Azevedo et al., 2025; Marzouk et al., 2021).

Para além das alterações dentárias, os indivíduos com fendas orofaciais apresentam frequentemente hipoplasia maxilar e alterações esqueléticas associadas, favorecendo o desenvolvimento de discrepâncias esqueléticas e oclusais, nomeadamente más oclusões de Classe III. Estas alterações resultam tanto da malformação congénita como do efeito cicatricial decorrente das cirurgias reparadoras primárias, podendo justificar a necessidade de intervenções ortodônticas e ortopédicas precoces, incluído técnicas de protração maxilar, integradas numa abordagem multidisciplinar (Palikaraki et al., 2021; Siddiqui et al., 2025).

Paralelamente, a associação entre determinadas anomalias dentárias e variantes genéticas específicas sugere que o fenótipo dentário poderá constituir um marcador clínico relevante na caracterização das formas não sindrômicas destas malformações. (Küchler et al., 2011; Sá et al., 2016; Yow et al., 2021)

1.6. Justificação e objetivos da revisão sistemática

Apesar do grande número de estudos publicados nas últimas décadas, a compreensão integrada das interações entre predisposição genética, fatores ambientais e expressão fenotípica, particularmente ao nível dentário, permanece incompleta. A literatura científica encontra-se frequentemente fragmentada entre estudos genéticos, epidemiológicos e clínicos, dificultando uma visão global destas interações complexas (Babai & Irving, 2023; Cheng et al., 2023).

Neste contexto, torna-se pertinente realizar uma revisão sistemática da literatura que permita integrar criticamente o conhecimento atual sobre os fatores genéticos e ambientais associados às fendas palatinas não sindrómicas, bem como sobre a sua expressão oro-dentária. Assim, o objetivo principal desta revisão consiste em sintetizar a evidência disponível relativa à associação entre fatores genéticos, fatores ambientais/maternos e manifestações oro-dentárias nestas malformações, contribuindo para uma melhor compreensão dos mecanismos etiopatogénicas subjacentes e para a melhoria das estratégias de diagnóstico, prevenção e abordagem clínica multidisciplinar

2. Metodologia

2.1. Tipo de estudo e protocolo

Esta investigação consiste numa revisão sistemática da literatura, conduzida de acordo com as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020) (Page et al., 2021). O protocolo metodológico foi definido previamente ao início da pesquisa bibliográfica, com o objetivo de assegurar transparência, reprodutibilidade e rigor metodológico ao longo de todas as etapas do processo de revisão. A questão de investigação foi formulada de acordo com o modelo PEO (Population, Exposure, Outcome), considerado particularmente adequado para revisões centradas na análise de fatores etiológicos e de risco.

A presente revisão sistemática procurou responder à seguinte questão de investigação:

Qual a associação entre fatores genéticos e fatores ambientais ou maternos no desenvolvimento das fendas palatinas não sindrômicas em humanos, e quais as manifestações oro-dentárias associadas?

2.2. Critérios de elegibilidade

Os critérios de elegibilidade foram definidos segundo o modelo PEOS (Population, Exposure, Outcome, Study design). A seleção dos estudos foi realizada de acordo com os critérios de elegibilidade previamente definidos.

2.2.1. Critérios de Inclusão

Foram incluídos estudos realizados em seres humanos com diagnóstico de fenda palatina não sindrômica, incluindo fenda palatina isolada, que avaliassem fatores genéticos, fatores ambientais ou maternos e/ou manifestações oro-dentárias associadas. Foram considerados elegíveis estudos observacionais, incluindo estudos de coorte, estudos caso-controlo, estudos transversais e estudos genéticos observacionais. Apenas foram incluídos artigos publicados

entre janeiro de 2000 e março de 2025, redigidos em inglês, português, espanhol ou francês e com acesso ao texto integral.

A dimensão amostral foi considerada durante a avaliação crítica da qualidade metodológica dos estudos, não tendo sido utilizada como critério formal de exclusão.

2.2.2. Critérios de Exclusão

Para garantir a especificidade da amostra, foram excluídos os artigos que apresentassem:

- Estudos em modelos animais ou *in vitro*.
- Estudos centrados exclusivamente em formas sindrómicas de fendas orofaciais.
- Relatos de caso, editoriais, cartas ao editor e revisões narrativas.
- Estudos que não permitiam extrair informação relevante para responder à questão de investigação.

2.3. Estratégia de pesquisa

Foi realizada uma pesquisa sistemática da literatura nas seguintes bases de dados electrónicas: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, SciELO e Wiley Online Library.

Foram utilizados descritores MeSH e palavras-chave relacionadas com:

- Cleft palate
- Genetic predisposition
- Environmental risk factors
- Dental anomalies

Os termos foram combinados através de operadores booleanos AND e OR e NOT.

Adicionalmente, foi realizada uma pesquisa manual nas listas de referências dos artigos seleccionados.

A estratégia de pesquisa foi adaptada às especificidades de cada base de dados, mantendo uma lógica conceptual comum orientada para a identificação de estudos sobre fatores genéticos, fatores ambientais e manifestações orodentárias associadas às fendas palatinas não sindrômicas.

Estratégia de pesquisa principal :

('cleft palate' OR 'palatal cleft' OR 'orofacial cleft' OR 'nonsyndromic cleft palate' OR 'cleft lip') AND ('genetics' OR 'genetic predisposition' OR 'msx1' OR 'irf6' OR 'tbx22' OR 'p63' OR 'environmental risk factors' OR 'prenatal exposure' OR 'maternal smoking' OR 'pollution' OR 'folic acid' OR 'maternal nutrition' OR 'dental anomalies' OR 'tooth agenesis' OR 'supernumerary teeth' OR 'enamel hypoplasia') NOT ('syndromic' OR 'syndrome' OR 'van der woude' OR 'treacher collins' OR 'stickler' OR 'pierre robin' OR 'apert')

2.4. Seleção dos estudos

Os resultados obtidos foram exportados para um gestor bibliográfico, onde foram removidos os duplicados.

A seleção dos estudos foi realizada com recurso à plataforma Rayyan ®, em duas fases:

- Triagem por título e resumo
- Avaliação do texto integral dos artigos potencialmente elegíveis

A triagem e seleção dos estudos foram realizadas por um único revisor. Para minimizar o potencial viés de seleção, um subconjunto dos estudos foi revisto de forma independente pelo orientador, com o objetivo de confirmar a consistência da aplicação dos critérios de elegibilidade.

2.5. Extração dos dados

A extração dos dados foi efetuada através de uma grelha padronizada previamente desenvolvida para esta revisão.

Para cada estudo incluído foram recolhidas informações relativas ao autor e ano de publicação, país de origem, desenho metodológico, dimensão e características da amostra, fatores genéticos avaliados, fatores ambientais ou maternos analisados, manifestações oro-dentárias descritas e principais resultados reportados.

2.6. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A qualidade metodológica e o risco de viés dos estudos incluídos foram avaliados através da escala Newcastle-Ottawa (NOS), amplamente utilizada para a avaliação de estudos observacionais.

A escala permitiu avaliar três domínios fundamentais: seleção dos participantes, comparabilidade entre grupos e avaliação dos outcomes ou exposições. Com base na pontuação obtida, os estudos foram classificados em baixa, moderada ou elevada qualidade metodológica.

2.7. Síntese dos dados

Devido à heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, nomeadamente ao nível das populações analisadas, fatores de exposição avaliados e outcomes reportados, não foi considerada apropriada a realização de uma meta-análise quantitativa.

Assim, os resultados foram sintetizados através de uma abordagem narrativa organizada em três domínios principais:

- fatores genéticos
- fatores ambientais/maternos
- manifestações oro-dentárias

Considerações éticas:

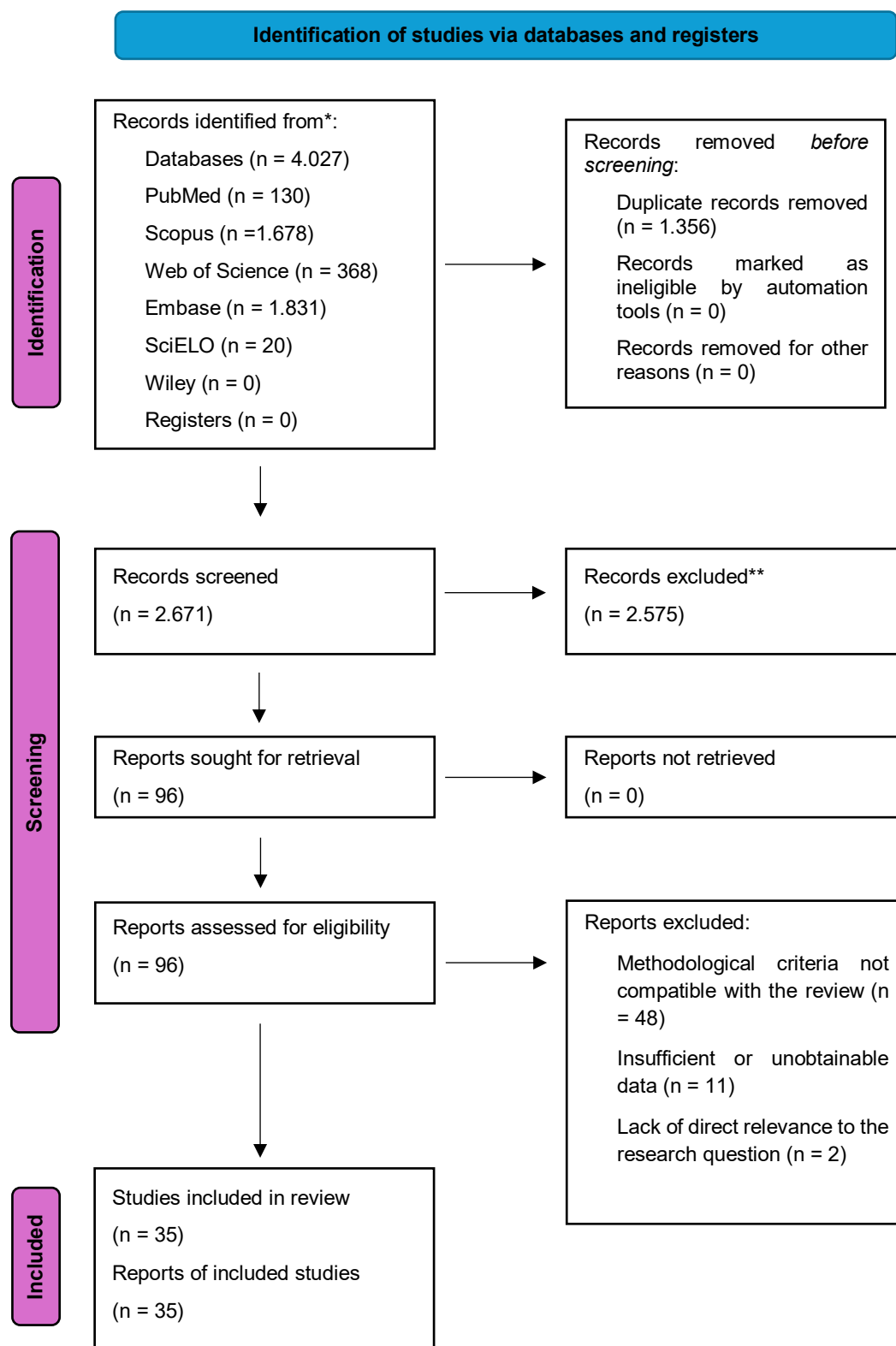
Por se tratar de uma revisão sistemática baseada exclusivamente em dados previamente publicados e disponíveis na literatura científica, não foi necessária a obtenção de aprovação por uma comissão de ética nem o consentimento informado dos participantes.

3. Resultados

3.1. Seleção de estudos

A pesquisa sistemática inicial identificou um total de 4.027 registros nas bases de dados eletrônicas. Após a remoção de 1.356 duplicados, 2.671 artigos foram submetidos à triagem de títulos e resumos. Destes, 2.575 foram excluídos por não estarem alinhados com o tema, restando 96 artigos para avaliação do texto integral. Após a leitura completa e a aplicação estrita dos critérios de elegibilidade, 61 artigos foram excluídos. A revisão sistemática final incluiu, assim, 35 estudos qualitativos.

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers Only



*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).

**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

Figura 1 : Diagrama de fluxo PRISMA 2020 detalhando o processo de seleção de literatura.

Nota: A partir de 4.027 registos iniciais identificados nas bases de dados, 35 artigos observacionais cumpriram estritamente os critérios de elegibilidade para a extração de dados sobre a fenda palatina não síndrômica isolada (CPO).

3.2. Características gerais dos estudos incluídos

A Tabela 1 sintetiza as características gerais e os principais dados extraídos dos 35 estudos observacionais incluídos nesta revisão sistemática. Conforme estabelecido pelos critérios de elegibilidade, a extração de informações concentrou-se rigorosamente nos casos de fenda palatina não síndrômica isolada (CPO). Para cada artigo, são detalhados a autoria, o ano de publicação, o país de origem, o desenho metodológico e as características da amostra. Adicionalmente, a tabela expõe de forma sistemática os fatores genéticos analisados, as exposições ambientais avaliadas, as manifestações oro-dentárias associadas e as principais conclusões de cada estudo com foco exclusivo na CPO.

Tabela 1: Características gerais, variáveis analisadas e síntese dos principais resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor e ano	País	Desenho do estudo	Características da amostra	Fatores genéticos analisados	Fatores ambientais avaliados	Manifestações dentárias	Principais resultados
(Alade et al., 2024)	África (Nigéria, Gana, Etiópia)	Estudo genético de associação genômica (GWAS) com análise de variantes raras	205 casos de fenda palatina isolada não sindrômica (NSCPO) e 2150 controles	Variantes raras de codificação; genes TTC12, PDZD8, FCRL4, CENPF e SLC16A9	/	/	Foram identificadas associações sugestivas entre variantes raras e NSCPO nos genes PDZD8, TTC12, CENPF, SLC16A9 e FCRL4. Os genes PDZD8 e CENPF destacaram-se pelo seu possível envolvimento no desenvolvimento craniofacial e na etiologia da fenda palatina isolada não sindrômica
(Anderka et al., 2012)	Estados Unidos da América (NBDPS)	Estudo de caso-controle de base populacional	821 casos de fenda palatina isolada (CP) e 5859 controles.	/	Náuseas e vômitos da gravidez (NVP) e medicamentos para o seu tratamento (ondansetrom, inibidores da bomba de prótons, esteróides).	/	O estudo encontrou uma associação estatisticamente significativa entre o uso materno de ondansetrom no primeiro trimestre e um risco aumentado (o dobro da probabilidade) de desenvolvimento de fenda palatina (aOR = 2,37; IC 95%: 1,18–4,76). Para outras medicações analisadas (como inibidores da bomba de prótons ou esteróides), não houve associação significativa para CP ou o número de casos expostos foi insuficiente para o cálculo estatístico
(de Barros et al., 2025)	Brasil	Estudo transversal multicêntrico	458 pacientes com fenda palatina isolada não sindrômica (NSCPO), 24,11% da amostra	História familiar hereditária (parentesco de 1.º, 2.º e 3.º graus)	/	/	26,2% dos casos de NSCPO apresentavam história familiar positiva; fenda palatina isolada foi mais frequente no sexo feminino. Em relação à genética, a NSCPO apresentou uma taxa de histórico familiar positivo significativamente menor (26,2%) do que as fendas labiais ou labiopalatinas
(Beaty et al., 2011)	Estudo Internacional	Estudo de associação genômica	550 triades com fenda palatina	SNPs em todo o genoma; foco em MLLT3,	Tabagismo materno, consumo de álcool e suplementação	/	Interação GxE significativa: MLLT3 e SMC2 associados a risco aumentado de CP se a mãe

	al (Consórcio)	ampla (GWAS) com triades caso- pai	isolada (CP) não sindrômica.	SMC2, TBK1, ZNF236, BAALC.	multivitamínica materna.		consumiu álcool; TBK1 e ZNF236 associados a maior risco com tabagismo materno; BAALC mostrou risco reduzido com uso de multivitaminas.
(Böhmer et al., 2013)	Vários países europeus (Alemanha, Reino Unido, Itália, Países Baixos, etc.)	Análise de associação em trios familiares	266 trios nucleares com fenda palatina isolada (NSCPO)	O estudo analisou marcadores genéticos (SNPs) de risco previamente estabelecidos para fendas labiopalatinas (em 6 loci específicos: 1p36, 1p22.1, 3p11.1, 8q21.3, 20q21 e 15q22.2) para verificar se estes mesmos genes também causavam a Fenda Palatina Isolada (CPO)	/	/	O estudo não encontrou qualquer evidência de que os alelos de risco para a fenda labiopalatina contribuam para a etiologia da Fenda Palatina Isolada (NSCPO). Estes resultados suportam fortemente a teoria de que o desenvolvimento da Fenda Palatina Isolada é primariamente distinto e possui uma base genética e etiológica independente das outras fendas orofaciais
(A. L. Boyles et al., 2008)	Noruega	Estudo de base populacional (triades caso- progenitores)	191 famílias com fenda palatina isolada (CPO).	¹² polimorfismos de nucleótido único (SNPs) em 9 genes relacionados com o metabolismo do folato e do carbono, incluindo os genes SLC19A1, TCN2, MTHFD1, MTHFR, MTR,	Suplementação periconcepcional de ácido fólico (>400 µg/dia).	/	O estudo não encontrou qualquer associação significativa entre os polimorfismos genéticos analisados (genes do metabolismo do folato) e o risco de Fenda Palatina Isolada (CPO). Além disso, a suplementação periconcepcional com ácido fólico não demonstrou um efeito protetor para a CPO, não havendo evidências de interação gene-ambiente para este fenótipo (ao contrário da fenda labiopalatina, que mostrou redução de risco com o ácido fólico e associação com uma variante no gene CBS)

				MTRR, BHMT, CBS e PON1				
(A. Boyles et al., 2009)	Noruega	Estudo de associação de vias metabólicas (tríades)	A amostra inicial contou com 196 famílias com Fenda Palatina (CPO). Após as exclusões (casos não genotipados, fendas não isoladas e dados nutricionais incompletos), a amostra final analisada incluiu 114 trios para a avaliação do ácido fólico e 112 trios para a avaliação da vitamina A	108 SNPs em 29 genes (metabolismo de folato/1-carbono) e 68 SNPs em 16 genes (metabolismo de Vitamina A).	Ingestão materna periconcepcional de ácido fólico (estratificado em doses <400 µg e >400 µg) e de vitamina A (estratificado em doses <1257 µg e >1257 µg) para explorar interações gene-ambiente	/	Não foram encontradas evidências de que polimorfismos nos genes do metabolismo da vitamina A ou do folato causem fendas orofaciais. A única forte associação estatística observada (entre o gene fetal FOLH1 e a CPO) foi vista com ceticismo pelos autores, pois contradiz a evidência epidemiológica de que o ácido fólico reduz o risco de fenda labial (CLP), mas não o de CPO	
(Carmichael et al., 2007)	Estados Unidos da América	Estudo caso-controle de base populacional	628 casos com fenda palatina (CP) isolada ou múltipla.	/	Uso materno de corticosteroides (periconcepcional); tabagismo; ingestão de suplementos de ácido fólico.	/	O estudo não encontrou evidências de um aumento do risco de desenvolvimento de Fenda Palatina Isolada (CP) associado ao uso materno de corticosteroides no período periconcepcional. Após o ajuste para fatores de confusão e a aplicação dos critérios de exclusão, o Odds Ratio (OR) estimado para a CP foi de 0,5 (IC 95%: 0,2–1,3), indicando a ausência de associação ou aumento de risco para este subfenótipo. Em contraste, verificou-se um aumento do risco de fenda labial com ou	

							sem fenda palatina (CLP) associado à mesma exposição
(Carmichael et al., 2014)	Estados Unidos	Estudo de caso-controlo de base populacional (NBDPS)	413 casos de fenda palatina (CP) e 2974 controlos	/	Eventos de vida stressantes maternos e apoio social no período periconcepcional	/	A fenda palatina isolada não foi significativamente associada ao índice de stress materno ou à falta de apoio social
(Carter et al., 2010b)	Irlanda	Caso-controlo e estudo de tríades familiares	383 doentes com fenda palatina apenas (CP), A análise principal focou-se nos defeitos isolados, que incluíram 293 casos de Fenda Palatina Isolada (CP)	31 polimorfismos de nucleótido único (SNPs) em 12 genes candidatos previamente reportados na literatura para fendas orofaciais (CLPTM1, CRISPLD2, FGFR2, GABRB3, GLI2, IRF6, PTCH1, RARA, RYK, SATB2, SUMO1, TGFA)	/	Associação de variantes no gene SUMO1 com o aumento do risco de Fenda Palatina (CP) isolada; e sobre-transmissão de alelos do gene TGFA para casos de CP, confirmando a importância genética específica destes dois genes no desenvolvimento exclusivo da fenda palatina	
(Collier et al., 2009b)	Estados Unidos da América (10 locais)	Estudo de caso-controlo de base populacional (NBDPS)	813 lactentes com fenda palatina isolada (CPO) e 5711 controlos.	/	Ingestão materna de cafeína (café, chá, refrigerantes, chocolate e medicamentos).	/	Não foi sugerida associação entre a ingestão dietética materna de cafeína e CPO. O consumo elevado de café mostrou um efeito protetor apenas em CPO com defeitos múltiplos.
(Corneford et al., 2025)	Suécia	Estudo epidemiológico de base populacional (estudo de registos 2000-2020)	1.367 casos de fenda palatina sem fenda labial (CP).	/	O tabagismo materno foi extraído dos registos, mas o foco principal do estudo centrou-se na análise de prevalência e tendências	/	A prevalência global da Fenda Palatina Isolada (CP) foi de 0,61 por 1.000 nascimentos. Ao longo do período de 21 anos do estudo, a prevalência de CP manteve-se estável, o que contrasta fortemente com a diminuição significativa observada no mesmo período para

(Duan et al., 2017)	China	Estudo de associação genômica (GWAS) e análise de trios	A amostra incluiu 144 trios (caso e respectivos progenitores) focados exclusivamente na Fenda Palatina Não Sindrômica isolada (NSCPO)	Foram genotipados 38 polimorfismos em 19 genes/regiões (que possuem os valores mais significativos em estudos GWAS anteriores para fendas labiopalatinas) para investigar o seu papel específico na suscetibilidade à NSCPO, bem como as interações gene-gene (epistasia)	/	/	as fendas labiais e labiopalatinas. Adicionalmente, o estudo confirmou que a CP é significativamente mais comum no sexo feminino (0,71/1.000) do que no masculino (0,52/1.000)
(Gowans et al., 2016)	Gana, Etiópia e Nigéria	Estudo de associação caso-controlo e sequenciação de ADN	163 casos de fenda palatina isolada (NSCPO)	48 polimorfismos selecionados a partir de estudos GWAS anteriores, além da sequenciação de 7 genes candidatos (VAX1, PAX7, ARHGAP29,	/	/	A análise combinada das três coortes africanas do estudo (descrita pelos autores como meta-análise) confirmou a associação nominal entre o desenvolvimento de Fenda Palatina Isolada (NSCPO) e variantes nos genes MSX1, TULP4, CRISPLD2 e NOG1. Em análises específicas por subpopulação, também foram observadas associações da NSCPO com os genes ABCA4 e NTN1 (na Etiópia) e confirmou-se o

				MSX1, FOXE1, BMP4 e MAFB)			impacto do CRISPLD2 (na Nigéria). Estes resultados são pioneiros ao demonstrarem que genes de suscetibilidade identificados noutras etnias também desempenham um papel etiológico específico na formação exclusiva da fenda palatina em populações africanas
(Hao et al., 2015)	China	Estudo de caso-controlo retrospectivo	499 casos (incluindo CPO n=137) e 480 controlos.	/	Associação significativa com febre materna, constipação sem febre, exposição paterna a tabaco e álcool, e exposição materna a solventes orgânicos, metais pesados e pesticidas (todos aumentando o risco de CPO). O uso materno de multivitaminas no período pré-concepcional demonstrou ser um forte fator protetor	/	Fatores associados ao risco de CPO: febre materna (aOR=3,31), constipação comum (aOR=8,23), fumo paterno (aOR=1,82), álcool paterno (aOR=4,40), solventes orgânicos (aOR=10,65), metais pesados (aOR=7,28) e pesticidas (aOR=3,48). Multivitaminas na pré-conceção foram protetoras (aOR=0,06).
(Hermann et al., 2018)	Dinamarca	Estudo retrospectivo consecutivo	106 indivíduos com fenda palatina isolada (CP). Grupos subdivididos em CP incompleta (ICP, n=69) e completa (CCP, n=36).	/	Idade parental (materna e paterna) no momento da concepção	/	Sem significância estatística na CP isolada (amostra reduzida). Contudo, nota-se uma tendência clara (semelhante à CL/P) de que a idade parental avançada aumente a gravidade da malformação, originando um maior risco de fendas completas
(Huang et al., 2019)	China	Estudo de associação de genoma	O estudo incluiu uma vasta amostra	Foram analisados mais de 900.000	/	/	A base genética da CPO difere da CLO. O gene IRF6 apresenta um efeito oposto no desenvolvimento

			completo (GWAS)	global. A análise específica da Fenda Palatina Isolada (CPO) envolveu um total de 2.071 casos de CPO e 10.165 controles saudáveis	polimorfismos em todo o genoma para identificar fatores genéticos exclusivos dos subtipos de fendas, complementados por análises de vias biológicas e redes de genes			da CPO em comparação com a CLO. Além disso, o gene PAX9 é um fator-chave exclusivo na etiologia da CPO.
(Ittiwut et al., 2017)	Tailândia	Estudo de caso-controle observacional retrospectivo	172 doentes com fenda palatina isolada (CPO) num total de 784 casos.	História familiar de fendas orofaciais.	Uso materno de medicamentos não prescritos ou ervas medicinais durante a gravidez.	/		O estudo revelou que o risco de CPO está fortemente associado a um histórico familiar positivo ($P < 0,001$) e ao uso materno de medicamentos não prescritos ou medicina herbal durante a gravidez ($P = 0,049$). (Nota: O consumo de álcool foi significativamente associado apenas à CL/CP, e não à CPO).
(Jugessur A et al., 2009)	Noruega e Dinamarca	Análise de genes candidatos em trios caso-progenitor	foram incluídos um total de 183 trios caso-pais de I-CP (114 da Noruega e 69 da Dinamarca)	Foram analisados polimorfismos em 357 genes candidatos para a fenda orofacial	/	/		Identificação de associações consistentes em ambas as populações escandinavas para I-CP com os genes ALX3, MKX, PDGFC e ETV5, todos envolvidos na regulação do desenvolvimento craniofacial e palatogênese.
(Krost & Schubert, 2006)	Alemanha	Estudo epidemiológico baseado em registros hospitalares (1946–1995)	298 casos de fenda palatina isolada (tipo II) numa amostra de quase 1000 casos (966)	Fatores genéticos endógenos (não especificados individualmente)	Sazonalidade (confeção): deficiência de vitaminas, exposição a luz UV, fertilizantes/pesticidas e ciclos de doenças infecciosas.	/		Não foi encontrada uma flutuação sazonal significativa para a fenda palatina isolada (CP) ($P = 0,933$), ao contrário da fenda labial em mulheres.

(Kutbi et al., 2016)	Internacional (Dinamarca, Noruega, EUA)	Análise combinada de seis estudos de caso-controle	1727 mães de crianças com fenda palatina isolada (CP) e 10.592 controles.	/	Índice de Massa Corporal (IMC) materno no período pré-concepcional, especificamente os extremos de peso (baixo peso e obesidade)	/	Os extremos de peso materno afetam especificamente o palato (sem associação com fenda labial). O risco de CPO aumenta tanto na obesidade classe II+ (aOR=1,37) quanto no baixo peso materno (associação marginal, aOR=1,21).
(Lammer et al., 2016)	EUA (Califórnia)	Estudo de caso-controle de base populacional	Restrita a hispânicos e caucasianos não-hispânicos, a análise genética final englobou efetivamente 103 casos de CPO (dos 140 inicialmente identificados) e 382 controles.	Foram genotipados 13 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) ao longo de 220 Kb no locus do gene FOXE1	/	/	Múltiplos SNPs no gene FOXE1 estão associados ao risco de CPO (especialmente em hispânicos). Isto contraria a visão clássica de fenótipos distintos, provando que o FOXE1 aumenta o risco para todos os tipos de fendas isoladas. Incomumente, este aumento de risco associa-se aos alelos major (mais comuns)
(Lupo et al., 2015)	Estados Unidos (Texas)	Estudo de caso-controle de base populacional	1112 casos de fenda palatina isolada (CP) e 14.735 controles	/	Posição socioeconômica do bairro (SEP) baseada no censo (pobreza, educação, desemprego, ocupação, habitação, aglomeração)	/	Em geral, os fatores de SEP do bairro não foram associados ao risco de fenda palatina isolada (CP)
(Machado et al., 2018)	Brasil	Estudo de caso-controle estruturado	270 doentes com fenda palatina isolada não síndrômica (NSCPO) e com 284 controles saudáveis	Avaliação de haplótipos e de cinco tag-SNPs (polimorfismos de nucleotídeo único) específicos no gene GOLGB1 (rs1169, rs7153,	/	/	Os tag-SNPs do gene GOLGB1 e os respectivos haplótipos não foram significativamente associados à NSCPO na população brasileira.

(Marshall EG et al., 2010)	Estados Unidos da América (Nova Jérсия)	Estudo de caso-controle	303 casos de fenda palatina isolada (CPO) e 12.925 controles.	/	Poluentes do ar ambiente: monóxido de carbono (CO), dióxido de azoto (NO2), ozono (O3), dióxido de enxofre (SO2) e partículas (PM10, PM2.5).	/	De forma geral, não houve evidências consistentes de que a exposição a poluentes atmosféricos aumente o risco destas malformações. Especificamente para a CPO, o ozono (O3) mostrou apenas associações positivas fracas, enquanto a concentração de monóxido de carbono (CO) demonstrou, de forma inesperada, uma associação protetora consistente ($p < 0.01$)
(Moreno et al., 2009)	Multicêntrico o Colômbia, EUA, Filipinas, Dinamarca, Noruega)	Estudo de associação de base familiar (trios de caso-pais e famílias extensas) e mapeamento genético (fine-mapping)	A amostra incluiu famílias afetadas da Dinamarca (196), EUA (140), Noruega (118) e Filipinas (70), não havendo registro de CP na coorte da Colômbia	Mapeamento fino da região cromossômica 9q22-q33, incluindo a genotipagem de múltiplos SNPs, culminando na identificação do gene FOXE1	/	/	A análise revelou uma associação altamente significativa de vários SNPs no gene FOXE1 com o risco de todos os fenótipos de fendas, incluindo a Fenda Palatina Isolada (CP). Estes achados indicam que o FOXE1 atua como uma via etiológica e genética unificadora, partilhada tanto pela fenda labiopalatina como pela fenda palatina isolada.
(Métneki et al., 2005)	Hungria	Estudo de caso-controle de base populacional	601 casos com fenda palatina posterior isolada (PCP)	/	Doenças maternas agudas (gripe, sinusite, bronquite, constipação) e crônicas (epilepsia, angina de peito) durante a gravidez	/	Risco de fenda palatina posterior isolada (PCP) aumentado em filhos de mães com gripe, sinusite e bronquite; associação com febre alta materna
(Mølgaard-Nielsen D & Hviid A, 2012)	Dinamarca	Estudo de coorte nacional	806.011 nascidos-vivos; 400 casos de	/	Uso materno de antibióticos no primeiro trimestre (trimetoprim, pivmecillinam,	/	De forma geral, o uso de antibióticos no início da gravidez não aumentou o risco de Fenda Palatina isolada (CP) (POR=1,14). Contudo, análises de classes

			fenda palatina isolada (CP).		Sequenciação de todas as regiões codificantes e da região 3' UTR do gene PDGFRA (receptor alfa do fator de crescimento derivado de plaquetas) e do microRNA miR-140	penicilinas, sulfonamidas, etc.).		específicas revelaram um forte aumento de risco associado ao trimetoprim no 1º trimestre (POR=14,29) e ao pivmecilinam no 3º mês de gestação (POR=2,34).
(Rattanasopha et al., 2012)	Tailândia	Estudo genético de associação e sequenciação de genes	102 indivíduos não aparentados com fenda palatina isolada (CP) não sindrômica.			/	/	Alterações no gene PDGFRA (destaque para a c.*34G>A, regulada pelo miR-140) estão associadas ao risco de CP na população tailandesa
(Ray et al., 2021)	Multicêntrico (Noruega, Dinamarca, EUA, China, Taiwan, Coreia do Sul, Filipinas, etc.)	GWAS de trios caso-progenitor (Análise de pleiotropia - PLACO)	A amostra combinada incluiu 611 trios de caso-pais de Fenda Palatina isolada (CP) e 2.771 trios de CL/P	Avaliação da sobreposição genética (pleiotropia) entre a CL/P e a CP ao longo de todo o genoma		/	/	O estudo desafia a classificação tradicional que separa a CL/P e a CP. Os autores encontraram uma sobreposição genética clara, identificando variantes que influenciam o risco de ambos os tipos de fendas, o que indica que elas não são entidades genéticas totalmente distintas
(Shaffer, 2019)	Multiétnico (vários países)	Estudo de associação genômica (GWAS) de variantes de baixa frequência	221 casos com fenda palatina isolada (CP) e 1576 controles	Avaliação de variantes genéticas de baixa frequência (0,01%–1%) localizadas em 119 potenciais regiões reguladoras (enhancers) craniofaciais		/	/	O estudo descobriu uma associação estatisticamente significativa entre a Fenda Palatina isolada (CP) e variantes de baixa frequência num enhancer do arco branquial (mm60) localizado no cromossoma 3p13, perto dos genes MITF e FOXP1. Os autores sugerem que o FOXP1 desempenha um papel no risco de CP e deve ser considerado um alvo

(Shen et al., 2011)	China	Estudo de caso-controle	118 indivíduos com fenda palatina isolada (CPO) e 463 controles saudáveis	Avaliação de três SNPs (rs1546124, rs4783099 e rs16974880) no gene CRISPLD2	/	/	de alta prioridade para futuros estudos genéticos
(Skare et al., 2017b)	Multicêntrico (Asiáticos e Europeus)	Análise de GWAS (Triades pais-filhos)	253 triades asiáticas e 278 triades europeias com fenda palatina isolada (CPO)	A análise do cromossoma X permitiu identificar novas associações com genes que não tinham sido formalmente associados anteriormente, tais como KLHL4, CPXCR1, BCOR, MAGEA9B, LPAR4 e ZNF157	/	/	Identificadas novas associações com CPO nos genes KLHL4 (Asiáticos) e EDA (Europeus); TBX22 associado em machos asiáticos
(Sæle et al., 2017)	Noruega	Estudo observacional retrospectivo transversal	A amostra incluiu 989 crianças (~6 anos) com fendas orofaciais, sendo a Fenda Palatina isolada (CP) o subtipo mais frequente	/	/	Avaliação clínica e radiográfica de anomalias no desenvolvimento do dentário (agenesia, dentes supranumerários, invertidos, conóides e defeitos raros) e de maloclusões	A CP isolada foi a condição mais comum (39,5%). O estudo confirmou que o padrão de anomalias varia conforme o tipo de fenda. No grupo com CP, a agenesia foi a anomalia dentária mais frequente (37,1%), seguida por dentes invertidos (23,4%) e conóides (12,2%), sendo os supranumerários muito raros (1,7%). Mais de 50% da população total apresentou maloclusão; especificamente na CP (afetando 40,7% destes pacientes),

			(39,5%; aprox. 391 pacientes)					destacaram-se o apinhamento dentário (64,8%) e a oclusão de Classe II de Angle (66,7%).
(Wu et al., 2014)	Consórcio internacional I (foco na comparação o entre populações asiáticas e europeias).	Estudo de associação de genoma total (GWAS) - tríades	550 tríades de fenda palatina isolada (CP).	Polimorfismos (SNPs) à escala do genoma, com particular destaque para os genes SLC2A9 e WDR1 localizados na região cromossômica 4p16.1	Exposição materna ao fumo ambiental de tabaco (ETS), tabagismo ativo, álcool, multivitaminas.	/		O estudo encontrou fortes evidências de interação gene-ambiente (GxE) entre SNPs nos genes SLC2A9 e WDR1 (no cromossoma 4p16.1) e a exposição materna ao fumo passivo (ETS) em triades asiáticas ($P < 10^{-6}$), o que aumenta significativamente o risco de desenvolvimento de CP. Em contraste, no teste das interações GxE (que incluiu o tabagismo materno, o consumo de álcool e a suplementação com multivitaminas), não foi detetado qualquer sinal significativo entre os trios europeus

Nota: Extração de dados dos estudos incluídos: autor/ano de publicação, país de origem, o desenho metodológico, características da amostra, fatores genéticos analisados, as exposições ambientais avaliadas, as manifestações oro-dentárias associadas e as principais conclusões

Síntese das características metodológicas

A análise global dos estudos revela uma notável diversidade geográfica, englobando populações de continentes como a Europa, Ásia, África e as Américas, o que enriquece a abrangência e a aplicabilidade da evidência analisada. Metodologicamente, regista-se um claro predomínio de estudos de caso-controlo e de estudos de associação genética (nomeadamente GWAS: Genome-Wide Association Studies e mapeamento genético). Observa-se igualmente uma ampla variabilidade nas dimensões amostrais, desde investigações baseadas em algumas dezenas de trios familiares até grandes coortes populacionais e consórcios internacionais analisando centenas de milhares de nascimentos.

3.3. Impacto dos fatores genéticos sobre a FPNS

Síntese das temáticas genética:

A revisão da literatura permitiu identificar os genes mais frequentemente associados à doença, destacando-se o FOXE1 (Lammer et al., 2016; Moreno et al., 2009), PAX9 (Huang et al., 2019), IRF6 (Huang et al., 2019; Ray et al., 2021), CRISPLD2 (Shen X et al., 2011), SUMO1, TGFA (Carter et al., 2010) e FOXP1 (Shaffer et al., 2019).

A nível genético, os estudos de Böhmer et al. (2013) e De Barros et al. (2025) concluíram que a fenda palatina isolada tem uma hereditariedade significativamente menor e é causada por mecanismos etiológicos diferentes das fendas labiopalatinas. Isto justifica a ausência de associação com marcadores genéticos clássicos em populações miscigenadas (por exemplo no Brasil) por Machado et al. (2018). As análises de Ray et al. (2021) e Huang et al. (2019), revelou um fenómeno fascinante chamado “efeito oposto”: certas variantes genéticas (como o gene IRF6) aumentam significativamente o risco de o bebé nascer com fenda palatina, mas atuam paradoxalmente como um protetor contra a fenda labial.

Além disso, Huang et al. (2019) e Shaffer et al. (2019) identificaram que genes específicos, como o PAX9 e o FOXP1, são fundamentais e exclusivos para o encerramento do palato. Outros autores como Carter et al. (2010), Duan et al. (2017) e Shen et al. (2017) destacaram a importância de polimorfismos e interações em vias específicas (genes SUMO1, TGFA, PAX7, SYT14 e CRISPLD2) na formação desta fenda.

Os estudos de Moreno et al. (2009) e Lammer et al. (2016) comprovaram que o gene FOXE1 atua como um fator de risco transversal e patilhado para todos os tipos de fendas. A complexidade desta arquitetura genética e o seu dismorfismo sexual (com uma maior prevalência no sexo feminino) foram clarificados pelo mapeamento do cromossoma X por Skare et al. (2017), e pela grande heterogeneidade étnicareportada por Jugessur et al. (2009), Gowans et al.

(2026) e Alade et al. (2024) nas diversas populações europeias e africanas (Noruega, Dinamarca, Gana, Etiópia, Nigéria).

3.4. Impacto dos fatores ambientais sobre a FPNS

Síntese temática ambiental: Relativamente aos fatores ambientais, os estudos incluídos sugerem que determinadas exposições durante o período periconcepcional podem aumentar drasticamente o risco de desenvolvimento da fenda palatina não sindrômica. As associações mais consistentes foram observadas para o tabagismo materno, a toma de determinados medicamentos no primeiro trimestre, febre materna, infecções agudas durante a gravidez e a exposição a pesticidas e solventes. Em contrapartida, alguns fatores frequentemente investigados não demonstraram associações consistentes, sugerindo que a influência ambiental é altamente complexa e dependente da intensidade, duração e momento da exposição.

A avaliação clínica demonstra que o ambiente intra-uterino e a saúde materna exercem uma influência modeladora determinante no palato secundário. Segundo Ittiwut et al. (2016), o risco de desenvolvimento de FPNS está fortemente associado ao histórico familiar e ao uso materno de medicamentos não prescritos durante a gravidez. Contudo, o consumo de álcool não demonstrou associação causal significativa com a fenda puramente palatina.

Outros fatores de risco sistêmicos foram reavaliados para este subfenótipo por Carmichael et al. (2007) e não encontraram evidências de que a corticoterapia periconcepcional aumenta o risco de FPNS (estimando um OR protetor/ neutro de 0,5), em oposição ao que se verifica nas fendas com envolvimento labial.

De igual modo, o consumo de cafeína (Collier et al., 2009), o stress materno psicossocial (Carmichael et al., 2014), a privação socioeconómica de bairro (Lupo et al., 2015) e a exposição isolada à poluição atmosférica (Marshall et al., 2010) não validaram interações estatísticas independentes e robustas na génese estrita do palato isolado.

Na procura por influências temporais, Krost e Schubert (2006) concluíram que não existe qualquer flutuação sazonal significativa que justifique o nascimento de crianças com a fenda palatina.

Por outro lado, as patologias agudas e as disfunções metabólicas assumem um papel crítico na malformação. Os trabalhos de Hao et al. (2015) e Métneki et al. (2005) evidenciaram que doenças agudas acompanhadas de febre alta (como a gripe) durante o primeiro trimestre aumentam drasticamente a suscetibilidade embrionária. Mais especificamente, hipertermia materna, demonstrou estar diretamente associada a um risco mais de três vezes superior de desenvolvimento exclusivo de fenda palatina isolada, uma vez que a febre alta pode interromper a divisão celular e causar a morte de células embrionárias no exato período crítico de fusão do palato.

O perfil morfológico materno relevou-se igualmente determinante, de facto, Kutbi et al. (2017) identificaram a obesidade clínica severa (class II+) e o baixo peso extremo como fatores de risco direcionados ao palato. E Hermann et al. (2018) correlacionaram a idade parental avançada ao risco de fenda anatómicas mais severas (completas), o que se alinha com as tendências demográficas avaliadas por Cornefjord et al. (2018) correlacionaram a idade parental avançada ao risco de fenda anatómicas mais severas (completas), o que se alinha com as tendências demográficas avaliadas por Cornefjord et al. (2025).

No campo farmacológico, Mølgaard-Nielsen e Hviid (2011) associaram a toma de classes específicas de antibióticos (nomeadamente trimatoprim e pivmecilinam) a um maior risco no trimestre crítico de palatogénese. Ademais Anderka et al. (2012) investigaram as margens de risco no uso precoce de medicação antiemético, concluindo que a exposição materna ao ondansetrom no primeiro trimestre está associada a um risco significativamente aumentado de desenvolvimento de fenda palatina isolada, embora ressalvem que este achado exige investigações futuras para confirmar a sua causalidade.

Interações Gene- Ambiente (GxE) e Epigenética:

E etiopatologia da FPNS torna-se ainda mais perceptível ao integrar as complexas interações Gene-ambiente (GxE). Estudos de associação genômicas (GWAS) baseados em trios, conduzidos por Wu et al. (2014) e Beaty et al. (2011), provaram estatisticamente que os hábitos comportamentais nocivos se tornam mais teratogênicos quando associados a fatores genéticos. De fato, a exposição materna ao tabagismo passivo exacerbou consideravelmente o risco de variantes dos genes SLC2A9 e WDR1 em população asiáticos. Além disso, Beaty et al. (2011) mostraram que variantes de suscetibilidade nos genes MLTT3 e SMC2 amplificaram significativamente as anomalias do palato induzidas pelo consumo de álcool, enquanto variantes dos genes TBK1 e ZNF236 interagem de forma semelhante com o tabagismo ativo materno.

No eixo da prevenção, o mesmo estudo de Beaty et al. (2011) comprovou que a suplementação multivitamínica atenuou e anulou eficazmente o risco associado ao gene BAALC. Todavia, o papel do ácido fólico é alvo de debate na FPNS nos estudos de Boyles et al. (2008; 2009). Eles não encontraram evidências de proteção clara ou interações robustas dos genes do metabolismo do folate com o enceramento do palato, encerrando a associação isolada do gene fetal FOLH1.

Por fim, a biologia subjacente foi complementada pela descoberta de Rattanasopha et al. (2012), que confirmou que a mutações no gene de crescimento PDGFRA induzem a fenda palatina através de vias epigenéticas, mediadas pela inibição deficiente do microRNA funcional miR-140.

3.5. Impacto dentário em pacientes com FPNS

Síntese temática oro-dentária:

No que respeita à expressão oro-dentária, apenas um estudo de amostra (Sæle et al., 2017) abordou especificamente esta dimensão. Apesar da escassez de evidência, os resultados demonstraram uma eleva prevalência de anomalias dentárias e alterações oclusais severas nesta população. Este achado sugere que a fenda palatina não sindrômica isolada deve ser entendida como parte de

um espectro mais amplo de alterações do desenvolvimento craniofacial, e não apenas como um defeito isolado do palato.

A translação destes defeitos genéticos e embriológicos para a cavidade oral confirma que a falha na fusão palatina isolada gera graves repercussões locais no desenvolvimento de todo o complexo maxilar. A avaliação clínica detalhada por Sæle et al. (2017) demonstrou que o padrão destas anomalias difere de acordo com o subfenótipo. Na sua extensa coorte de pacientes, a FPNS representou a condição orofacial mais prevalente (39,5%). Especificamente nestas crianças, a agenesia (ausência congénita dentes) manifestou-se como a anomalia primária e mais alarmante, afetando 37,1% da população com este defeito estrito do palato.

A disrupção anatómica óssea induziu igualmente alterações prevalentes no volume, forma e eixo de erupção da lâmina dentária secundária. O tecido ósseo maxilar comprometido originou 23,4% de dentes invertidos e 12,2% de dentes malformados conoides, sendo o desenvolvimento de dentes supranumerários clinicamente raro (1,7%) nestes doentes.

Em consequência da redução do perímetro transversal e da agenesia acoplada, a vasta maioria destes pacientes enfrenta um desenvolvimento ortodôntico grave, responsabilizando-se por 64,8% dos diagnósticos de apinhamento dentário do estudo e apresentando frequentemente maloclusões severas de Classe II (66,7%) e Classe II de Angle, o que exige e justifica planeamentos de reabilitação estomatognática de elevada complexidade e duração.

3.6. Risco de viés dos estudos incluídos

O risco de viés e os fatores metodológicos considerados para a revisão sistemática da literatura são apresentados na Tabela 2. Os 35 estudos incluídos nesta revisão sistemática e avaliados com a escala de Newcastle-Ottawa (NOS) demonstraram uma boa qualidade metodológica e um baixo risco de viés, com pontuações predominantemente elevadas.

Para a maioria dos artigos, a definição adequada e a separação dos casos de fenda palatina isolada (CPO) foram rigorosamente relatadas na literatura selecionada. Isto permite garantir uma boa representatividade da amostra.

Em relação ao grupo de controlo saudável ou à utilização de pseudo-controlos através do desenho genético de tríades familiares como observado em estudos de Boyles et al. (2008). Moreno et al. (2009) e Wu et al. (2014) esteve presente na maior parte das pesquisas. Contudo, em alguns estudos de natureza estritamente clínica e observacional como a ausência de um grupo de controlo resultou numa classificação de qualidade moderada (Hermann et al., 2018; Sæle et al., 2017).

Em relação ao viés de aferição e exposição, a principal limitação identificada nos estudos epidemiológicos focados em fatores ambientais foi o risco de viés de memória. Em diversas pesquisas como Anderka et al. (2012), Carmichael et al. (2014), Collier et al. (2009), Hao et al. (2015), Ittiwut et al. (2017) e Métneki et al. (2005) os dados de exposição basearam-se em questionários ou entrevistas retrospectivas às mães, o que levanta possíveis dúvidas sobre a precisão da avaliação a longo prazo.

Por outro lado, os estudos que recorreram a métodos objetivos de avaliação, como a geocodificação ou a genotipagem laboratorial apresentaram os menores riscos de viés avançada (Lupo et al., 2015; Marshall et al., 2010; Ray et al., 2021).

Tabela 2 : Avaliação do risco de viés e da qualidade metodológica dos 35 estudos incluídos, utilizando a Escala de Newcastle-Ottawa (NOS).

Autores e Ano	Eixo do Estudo	Seleção do paciente				Comparabilidade entre os casos		Fator genético e Exposição			Pontuação o NOS e qualidade
		Definição adequada dos casos	Representatividade e dos casos	Seleção dos controles	Definição dos controles	Controle do fator de confusão principal	Controle de fatores de confusão adicionais	Avaliação da exposição	Mesmo método de avaliação para casos e controles	Mesmo método de avaliação para casos e controles	
Genética											
(Alade et al., 2024)	Genético	•	•		•	•		•	•	•	7/9
(de Barros et al., 2025)	Genético	•	•					•	•	•	5/9
(Böhmer et al., 2013)	Genético	•	•	•	•	•		•	•	•	8/9
(Carter et al., 2010)	Genético	•	•	•	•	•		•	•	•	8/9
(Duan et al., 2017)	Genético	•	•	•	•	•		•	•	•	8/9
(Gowans et al., 2016)	Genético	•	•	•	•	•		•	•	•	8/9
(Huang et al., 2019)	Genético	•	•	•	•	•		•	•	•	8/9
(Jugessur A et al., 2009)	Genético	•	•	•	•	•		•	•	•	8/9
(Lammer et al., 2016)	Genético	•	•	•	•	•		•	•	•	8/9
(Moreno et al., 2009)	Genético	•	•	•	•	•		•	•	•	8/9

(Ray et al., 2021)	Genético	•		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	8/9
(Shaffer, 2019)	Genético	•		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	8/9
(Shen et al., 2011)	Genético	•		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	8/9
(Skare et al., 2017)	Genético	•		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	8/9
Ambiental																			
(Anderka et al., 2012)	Ambienta I	•		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	8/9
(Carmichael et al., 2007)	Ambienta I	•		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	8/9
(Carmichael et al., 2014)	Ambienta I	•		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	8/9
(Collier et al., 2009)	Ambienta I	•		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	8/9
(Corneford et al., 2025)	Ambienta I	•		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	7/9
(Hao et al., 2015)	Ambienta I	•		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	8/9
(Hermann et al., 2018)	Ambienta I	•		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	5/9
(Kutbi et al., 2016)	Ambienta I	•		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	8/9
(Lupo et al., 2015)	Ambienta I	•		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	9/9
(Marshall et al., 2010)	Ambienta I	•		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	9/9
(Métneki et al., 2005)	Ambienta I	•		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	7/9

[illegible]

Nota: A avaliação foi conduzida com um foco metodológico estrito no subgrupo de fenda palatina isolada (CPO). A pontuação máxima da escala NOS é de 9 pontos, distribuídos por três domínios principais: Seleção da amostra (máximo de 4 pontos), Comparabilidade dos grupos (máximo de 2 pontos) e Exposição / Desfecho (máximo de 3 pontos). A qualidade metodológica dos estudos foi classificada da seguinte forma: Alta qualidade ou baixo risco de viés (7 a 9 pontos); Qualidade moderada ou risco de viés moderado (4 a 6 pontos); e Baixa qualidade ou alto risco de viés (0 a 3 pontos). Abreviações: NOS = *Newcastle-Ottawa Scale*; CPO = Fenda Palatina Isolada (*Cleft Palate Only*); CL/P = Fenda labiopalatina (*Cleft Lip with or without Cleft Palate*)

3.7. Síntese final dos resultados

Em suma, a evidência global disponível suporta solidamente uma etiologia multifatorial para fenda palatina não sindrômica, envolvendo múltiplos fatores genéticos, fatores ambientais e interações complexas entre ambos. Importa salientar que a investigação atual se concentra predominantemente na descoberta destes mecanismos etiológicos, existindo ainda uma escassez significativa de estudos dedicados às manifestações oro-dentárias da doença. A compreensão desta lacuna reforça a necessidade de direcionar futuras pesquisas para o impacto clínico global destes doentes.

4. Discussão

4.1. A FPNS como entidade biológica própria e Integração biológica

Um dos contributos científicos mais relevantes desta revisão é a consolidação da evidência clínica e genética humana de que a Fenda Palatina Não Sindrômica Isolada (FPNS) constitui uma entidade etiológica fundamentalmente distinta das fendas labiopalatinas (FL/P) (Dixon et al., 2011; Huang et al., 2019). Quando cruzamos estes nossos resultados epidemiológicos com a literatura embriológica externa, compreendemos a base biológica desta distinção. A formação do lábio superior ocorre entre a 4.^a e a 7.^a semana de gestação, enquanto o desenvolvimento do palato secundário tem lugar entre a 7.^a e a 10.^a semana, e envolve mecanismos morfogênicos específicos e suscetibilidades únicas (Babai & Irving, 2023; Cheng et al., 2023).

Para compreender o impacto das variantes genéticas identificadas na nossa revisão (como o *PAX9*, *IRF6* ou *FOXE1*), é necessário de analisar a cascata biológica do encerramento palatino. A palatogénese é um processo complexo e bem coordenado. Este mecanismo depende das prateleiras palatinas, que são estruturas formadas internamente por mesênquima e cobertas externamente por tecido epitelial. Inicialmente, o crescimento destas prateleiras ocorre numa direção estritamente vertical, ao lado da língua (Mossey et al., 2009). Posteriormente, elevam-se e aproximam-se na linha média para formar a sutura epitelial medial (MEE). Para que haja a união óssea e muscular transversal definitiva, este epitélio medial necessita de desaparecer, seja por apoptose (morte celular programada) ou por transição epitélio-mesênquima (EMT) (Hammond & Dixon, 2022; Mossey et al., 2009).

No compartimento epitelial, os meus resultados destacaram o gene *IRF6*, que relevou uma dinâmica de suscetibilidade bidirecional (Ray et al., 2021). A literatura biológica clarifica este efeito: o *IRF6* é o mestre regulador da diferenciação da periderme oral. Mutações neste gene impedem a degeneração fisiológica do epitélio medial no momento do contacto, atuando como uma barreira física que bloqueia o encerramento, o que resulta na fenda palatina (Hammond & Dixon, 2022).

De igual modo, o gene *FOXE1*, que comprovámos ser um forte fator de risco (Lammer et al., 2016; Moreno et al., 2009), é um fator de transcrição que se expressa especificamente no epitélio durante o processo de fusão. Estudos recentes demonstram que estas variantes afetam os *enhancers* do epitélio oral durante o desenvolvimento do embrião. Como consequência, ocorre uma alteração direta na força com que os fatores de transcrição se ligam a estas regiões (Kumari et al., 2024; Rahimov et al., 2024).

Simultaneamente, o crescimento do compartimento mesenquimatoso é essencial para fornecer a força e o volume necessários à elevação palatina. Na nossa amostra, genes como o *PAX9* e o *MSX1* revelaram-se fundamentais e exclusivos para este processo (Huang et al., 2019; Shaffer et al., 2019). A biologia do desenvolvimento externa suporta amplamente este achado: modelos de ratos knockout deficientes em *PAX9* apresentam prateleiras palatinas volumosas, dismórficas e incapazes de se elevarem, confirmando que este gene é estritamente necessário para orquestrar a proliferação mesenquimatosa (Hammond & Dixon, 2022). Esta proliferação não ocorre isoladamente. O *PAX9* atua de forma interdependente com o *MSX1*, regulando uma complexa rede de sinalização celular governada pelas vias morfogênicas *Wnt* e *BMP4* (Bone Morphogenetic Protein) (Hammond & Dixon, 2022; Nakatomi et al., 2020).

Por fim, o correto desenvolvimento mesenquimatoso requer processos biológicos finos, como a glicosilação de proteínas (Machado et al., 2018). Na revisão, Machado et al. (2018) investigaram o gene *GOLGB1*. A literatura embriológica externa suporta plenamente a sua importância com o exemplo dos modelos murinos de perda de função (knockout) do seu homólogo (*Golb1*) exibem fenda palatina devido a falhas na elevação palatina. A ausência de atividade deste gene resulta numa densidade celular anormal e na acumulação deficiente de ácido hialurônico, impedindo fisicamente a expansão e a elevação das prateleiras sobre a cavidade oral (Hammond & Dixon, 2022).

Em conclusão, os nossos dados confirmam que a FPNS não é um defeito anatómico aleatório. Esta malformação resulta de falhas específicas em redes de sinalização genética (incluindo as vias do *PAX9*, *MSX1*, *IRF6*, *WNT* e *FGF*) e nas interações epitélio-mesenquimatosas durante a formação do palato secundário (Alade et al., 2024; Hammond & Dixon, 2022).

4.2. Análise crítica dos resultados contraditórios e fatores ambientais

Um dos grandes desafios na interpretação da literatura atual sobre a Fenda Palatina Não Sindrómica (FPNS) é a existência de resultados frequentemente contraditórios entre os estudos epidemiológicos (Mossey et al., 2009; Suazo, 2022). Para compreender estas discrepâncias devemos fazer o cruzamento dos dados da nossa revisão com a literatura externa.

Relativamente aos fatores ambientais, o papel exato da suplementação com ácido fólico na prevenção das fendas permanece incerto e alvo de debate na literatura (Mossey et al., 2009; Pisek et al., 2025). O ácido fólico previne defeitos do tubo neural e fendas labiais, mas a sua real eficácia contra a fenda palatina isolada ainda é inconclusiva na literatura (A. Boyles et al., 2009; Xu et al., 2021). Na nossa amostra, estudos como os de Boyles et al. (2009) não detectaram um efeito protetor conclusivo para a FPNS, nem interações genéticas claras. Esta ausência de proteção linear é apoiada por um estudo que não observou diferenças estatísticas que liguem diretamente os níveis de folato materno à ocorrência destas malformações isoladas (Pisek et al., 2025). De facto, a presença do nutriente não garante a sua eficácia, uma vez que o metabolismo do folato depende de vias genéticas complexas (como os polimorfismos *MTHFR*) (Bezerra et al., 2015). Ademais, o uso de suplementos está tão interligado com o contexto social (privação económica, stress e área de residência) que se torna extremamente difícil isolar o seu verdadeiro efeito protetor (Kapos et al., 2021).

Apesar de ter sido relatado um risco acrescido de FPNS com o uso de trimetoprim e pivmecilinam no primeiro trimestre, este resultado deve ser interpretado com cautela devido à forte suspeita de um viés de confusão por indicação (Mølgaard-Nielsen & Hviid, 2012). Esta suspeita de viés é corroborada

pela biologia do desenvolvimento: os estudos de Métneki et al. (2005) e Hao et al. (2015) clarificam que o verdadeiro risco biológico para o embrião reside na febre (hipertermia) induzida pela infecção materna, que bloqueia a divisão celular, sugerindo que o perigo advém da doença subjacente e não do uso do antibiótico em si.

Os agressores ambientais induzem stress oxidativo e um aumento do cálcio intracelular, o que culmina na apoptose (morte celular programada). Seja por toxicidade (como o tabaco) ou por hipertermia, esta apoptose e paragem mitótica ocorrem exatamente quando as lâminas palatinas precisam de proliferar, impedindo assim a sua fusão (Hao et al., 2015; Métneki J et al., 2005; Suazo, 2022).

Por fim, é crucial distinguir fármacos que atuam como meros fatores de confusão daqueles que são verdadeiros teratógenos. Fármacos específicos, como os anticonvulsivantes maternos, são reconhecidos teratógenos clássicos e afetam fortemente o desenvolvimento (Wilkes et al., 2023). Em contraste, as exposições revelam uma forte seletividade fenotípica: Carmichael et al. (2007) demonstraram que a corticoterapia não agrava o risco de palato isolado (OR=0,5), ao passo que Anderka et al. (2012) associaram o uso de ondansetrom especificamente a esta malformação. Contudo, a avaliação destes fatores exige extrema prudência, uma vez que grande parte da literatura de base populacional depende de entrevistas retrospectivas, tornando as conclusões suscetíveis ao viés de memória (Anderka et al., 2012; Pisek et al., 2025).

4.3. A expressão Oro-Dentária e a pertinência para a Medicina Dentária

A profunda interligação embriológica entre a formação da face e a odontogênese torna a expressão oro-dentária num elemento inseparável do fenótipo da FPNS (Das Neves et al., 2022; Howe et al., 2015). Historicamente, a literatura focava-se predominantemente nas fendas labiopalatinas completas, contudo, as evidências mais recentes demonstram que a Fenda Palatina Isolada (FPNS)

apresenta um padrão fenotípico e morfológico próprio que exige uma abordagem clínica direcionada (Das Neves et al., 2022; Sæle et al., 2017).

O impacto estrutural da falha na fusão palatina gera graves repercussões locais no desenvolvimento da lâmina dentária (Das Neves et al., 2022). Uma avaliação transversal confirmou que, no subfenótipo restrito ao palato, a agenesia (hipodontia) manifesta-se como a anomalia primária mais frequente, afetando 37,1% destes pacientes (Sæle et al., 2017). Uma revisão clínica corrobora este facto e acrescenta uma descoberta crucial sobre o taurodontismo. Esta anomalia, caracterizada pelo aumento da câmara pulpar e deslocamento apical da bifurcação radicular, destaca-se sobretudo na fenda palatina isolada. Em contraste com os restantes fenótipos orofaciais, a sua prevalência chega a atingir os 67% nalgumas amostras (Das Neves et al., 2022). Adicionalmente, verificam-se elevadas taxas de anomalias de posição e dentes morfológicos conoides (Das Neves et al., 2022; Sæle et al., 2017).

Quanto à etiologia destas anomalias, o estudo de Howe et al. (2015) trouxe uma clarificação fundamental ao demonstrar que os familiares não afetados não apresentam maior risco de desenvolver anomalias dentárias do que a população geral. Este achado sugere que a elevada prevalência de defeitos na FPNS não é exclusivamente genética, mas sim, em grande parte, uma consequência física direta da própria fenda e das inevitáveis tensões cicatriciais das cirurgias primárias de reparação (Howe et al., 2015).

A nível esquelético, a FPNS repercute-se em padrões morfológicos muito particulares. Num estudo focado exclusivamente neste subfenótipo, demonstraram que estes pacientes exibem frequentemente retrusão mandibular severa, culminando numa taxa de 44,4% de má oclusão esquelética de Classe II (Tsuji et al., 2021).

Relevância para a Medicina Dentária

Esta complexidade morfológica e dentária sublinha a centralidade do Médico Dentista (Das Neves et al., 2022; Wilkes et al., 2023).

A elevada prevalência de taurodontismo impõe severos desafios anatómicos à Endodontia, dificultando a localização e instrumentação dos canais radiculares. Simultaneamente, a agenesia e o retrognatismo mandibular exigem um

planeamento ortodôntico, cirúrgico e protético altamente complexo. O reconhecimento precoce deste padrão fenotípico exclusivo da FPNS é, por isso, essencial para otimizar intervenções e garantir o correto restabelecimento estético e funcional da criança (Das Neves et al., 2022).

4.4. Limitações da revisão

Embora esta revisão forneça uma síntese sobre a Fenda palatina isolada não sindrômica (FPINS), a interpretação dos resultados deve considerar algumas limitações metodológicas dos estudos incluídos:

4.4.1. Viés de Memória e Desenho de Estudo

Na avaliação de fatores ambientais (estudos de caso-controle), a evidência é suscetível ao viés de memória (*recall bias*). As mães de crianças com fendas tendem a recordar e reportar exposições passadas (como pequenas infecções ou medicação) com mais frequência do que as mães de crianças saudáveis (Anderka et al., 2012; Hao et al., 2015). Esta diferença deve-se ao trauma do diagnóstico, que leva estas mães a procurar ativamente uma causa e a recordar eventos com muito mais rigor e detalhe em comparação com o grupo controle (Métneki et al., 2005). Além disso, a forte dependência de desenhos retrospectivos e transversais na literatura inviabiliza o estabelecimento de relações de causalidade direta (de Barros et al., 2025).

4.4.2. Reduzida dimensão de amostra

A FPNS isolado tem uma prevalência consideravelmente menor do que as fendas com envolvimento labial (FL/P) (Beaty et al., 2011; de Barros et al., 2025; Suazo, 2022). Ao aplicar critérios rigorosos para isolar exclusivamente os doentes com fenda palatina (CPO), muitos estudos depararam-se com uma redução drástica do tamanho das suas amostras (Boyles et al., 2009; Hermann et al., 2018; Jugessur et al., 2009; Lammer et al., 2016). Amostras pequenas limitam o poder estatístico, dificultando a detecção de interações Gene-Ambiente

complexas (Beaty et al., 2011; Wu et al., 2014) e ocultando potenciais alelos de risco raros, o que impossibilita a captura de toda a variação genética subjacente à doença (Alade et al., 2024; Boyles et al., 2008).

4.4.3. Heterogeneidade fenotípica e erros de registo

A utilização de grandes bases de dados governamentais e de registos médicos (como os códigos ICD-9), dificulta a separação perfeita entre fendas isoladas e fendas associadas a defeitos sistémicos (Cornefjord et al., 2025; Marshall et al., 2010). A nível clínico e dentário, a recolha retrospectiva de dados através de radiografias ou a falta de calibração entre examinadores ao longo dos anos pode também distorcer a verdadeira prevalência de certas anomalias orais reportadas, como agenesia (Sæle et al., 2017).

4.4.4. Generalização limitada

Devido à influência da ancestralidade na arquitetura genética de fenda palatina, os resultados genéticos focam-se frequentemente em grupos étnicos ou demográficos muito específicos como os europeus e os asiáticos (Gowans et al., 2016). Consequentemente, as variantes genéticas e os limiares de risco identificados não podem ser extrapolados de forma universal para outras populações globais ou população altamente miscigenadas (de Barros et al., 2025).

4.5. Perspetivas futuras de investigação

Tendo em conta as limitações identificadas, a investigação futura sobre a Fenda palatina isolada não sindrómica (FPINS) deve focar-se em três áreas:

4.5.1. Estudos genéticos e Epigenéticos Integrados

Para uma compreensão verdadeiramente abrangente da etiologia da doença, é imperativo promover a intersecção metodológica entre a genética e a epigenética (Alade et al., 2024; Shaffer, 2019). Adicionalmente, torna-se essencial a validação funcional das novas variantes e *enhancers* descobertos, como é o

caso do gene *FOXP1*, bem como a exploração aprofunda da influência do cromossoma X para justificar o dismorfismo sexual exclusivo da fenda palatina (Huang et al., 2019; Shaffer et al., 2019; Skare et al., 2017).

4.5.2. Mais participantes e estudos a longo prazo

Para perceber melhor como os genes e o ambiente interagem, precisamos de estudos com grupos de doentes muito maiores, unindo vários hospitais, e que se foquem apenas na fenda palatina isolada (Beaty et al., 2011; Machado et al., 2018). Além disso, é importante acompanhar as populações ao longo do tempo para entender o efeito de certas mudanças na nossa sociedade, como o facto de os pais terem filhos cada vez mais tarde (Hermann et al., 2018). Por fim, é fundamental melhorar os registos médicos para garantir que no futuro não misturamos fendas isoladas com síndromes que passaram despercebidos ao nascimento (Cornefjord et al., 2025).

4.5.3. Mais estudos em populações mistas e translação clínica

A investigação futura deverá privilegiar a inclusão de populações com elevada miscigenação genética, nomeadamente as sul-americanas e africanas, com o intuito de clarificar de que forma a ancestralidade e os determinantes socioeconómicos modulam o risco de desenvolvimento da fenda (Alade et al., 2024; de Barros et al., 2025; Gowans et al., 2016; Lupo et al., 2015). O objetivo final de todos estes estudos é usar estas descobertas genéticas e ambientais para ajudar os doentes na prática clínica do dia a dia. No futuro a ideia é oferecer uma medicina personalizada, onde o clínico poderá avaliar os genes e o ambiente de cada família de forma individual, permitindo um aconselhamento genético preciso sobre o seu risco e sobre como prevenir a fenda palatina isolada (Alade et al., 2024; Suazo, 2022).

5. Conclusão

A fenda palatina não sindrômica isolada (FPNS) é uma anomalia craniofacial complexa e multifatorial, cuja etiologia se torna cada vez mais clara. Esta revisão sistemática permitiu reunir e sintetizar os dados científicos atuais, confirmando que o desenvolvimento e o encerramento do palato secundário são regidos por uma arquitetura genética e uma suscetibilidade ambiental muito específicas. Em conjunto, os resultados desta revisão sustentam a hipótese de que a fenda palatina isolada não sindrômica constitui uma entidade biológica distinta das restantes fendas orofaciais, apresentando mecanismos genéticos, ambientais e de evolução próprios.

No âmbito genético, a literatura demonstra que variantes em genes como o *PAX9*, *CRISPLD2*, *PDGFRA* e *FOXP1* têm sido consistentemente associadas ao aumento da suscetibilidade para o desenvolvimento da fenda palatina isolada. Adicionalmente, genes clássicos como o *IRF6* e o *FOXE1* revelaram mecanismos de ação complexos, incluindo efeitos de dosagem de expressão génica e pleiotropia, com alelos que podem atuar em direções opostas dependendo do fenótipo final da fenda.

Ao nível ambiental, a evidência demonstra o risco associado a exposições periconcepcionais maternas. Fatores como o uso de certos medicamentos no primeiro trimestre, infeções acompanhadas de febre, e o tabagismo ou consumo de álcool, influenciam diretamente a embriologia palatina. Contudo, a evidência analisada demonstra de forma consistente que a FPNS não pode ser explicada por fatores genéticos ou ambientais isoladamente, mas antes pela interação complexa entre predisposição genética, exposições ambientais (interações GxE) e mecanismos reguladores adicionais. A título de exemplo, a suplementação multivitamínica pode atuar como um fator fortemente protetor dependendo da predisposição genética de cada indivíduo, enquanto fatores demográficos, como a idade parental avançada, parecem estar associados a uma maior gravidade do defeito palatino.

Para a Medicina Dentária, estas descobertas possuem uma relevância clínica inquestionável. Os doentes com FPNS representam um desafio clínico devido à grande prevalência de anomalias do desenvolvimento dentário. A agenesia é a manifestação mais frequente, estando associada a atrasos na erupção e a más

oclusões severas, partilhando, muito provavelmente, os mesmos mecanismos genéticos subjacentes à fenda. Mais do que reportar estas anomalias, importa destacar as profundas implicações destes resultados para o planeamento ortodôntico, para a reabilitação oral e para a necessária abordagem multidisciplinar destes doentes. Adicionalmente, a escassez de investigação dedicada às manifestações oro-dentárias identificada nesta revisão evidencia uma importante lacuna do conhecimento científico atual e justifica o desenvolvimento de futuras investigações nesta área.

Em resumo, o grande desafio para o futuro é a translação de todas estas descobertas diretamente para a prática clínica. Compreender a intrincada rede de interações entre os genes e o ambiente na FPNS é a base fundamental para o desenvolvimento de uma medicina de precisão. Num futuro próximo, isto permitirá otimizar o aconselhamento genético exato e individualizado para cada família, melhorar as estratégias de prevenção e potenciar o trabalho em equipa. O objetivo final será sempre o de restabelecer a função, a estética e garantir uma excelente qualidade de vida a estes doentes.

6. Bibliografia

- Alade, A., Ismail, W., Nair, R., Schweizer, M., Awotoye, W., Oladayo, A., Ryckman, K., & Butali, A. (2022). Periconceptional use of vitamin A and the risk of giving birth to a child with nonsyndromic orofacial clefts—A meta-analysis. *Birth Defects Research, 114*(10), 467–477. <https://doi.org/10.1002/bdr2.2005>
- Alade, A., Mossey, P., Awotoye, W., Busch, T., Oladayo, A., Aladenika, E., Olujitan, M., Wentworth, E., Anand, D., Naicker, T., Gowans, L., Eshete, M., Adeyemo, W., Zeng, E., Van Otterloo, E., O’Rorke, M., Adeyemo, A., Murray, J., Cotney, J., ... Butali, A. (2024). Rare variants analyses suggest novel cleft genes in the African population. *SCIENTIFIC REPORTS, 14*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-65151-9>
- Anderka M, Mitchell AA, Louik C, Werler MM, Hernández-Díaz S, & Rasmussen SA. (2012). Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and the risk of selected birth defects. *Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology, 94*(1), 22–30. <https://doi.org/10.1002/bdra.22865>
- Azevedo, S. G., de Oliveira, L. Q. R., Martelli-Júnior, H., Coletta, R. D., & Machado, R. A. (2025). Tooth anomalies in patients with nonsyndromic orofacial cleft: A systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases, 31*(7), 2026–2045. <https://doi.org/10.1111/odi.15226>
- Babai, A., & Irving, M. (2023). Orofacial Clefts: Genetics of cleft lip and palate. *Genes, 14*(8), 1603. <https://doi.org/10.3390/genes14081603>
- Beaty, T. H., Ruczinski, I., Murray, J. C., Marazita, M. L., Munger, R. G., Hetmanski, J. B., Murray, T., Redett, R. J., Fallin, M. D., Liang, K. Y., Wu, T., Patel, P., Jin, S.-C., Zhang, T. X., Schwender, H., Wu-Chou, Y. H., Chen, P. K., Chong, S. S., Cheah, F., ... Scott, A. F. (2011). Evidence for gene-environment interaction in a

- genome wide study of nonsyndromic cleft palate. *Genetic Epidemiology*, 35(6), 469–478. <https://doi.org/10.1002/gepi.20595>
- Bezerra, J., Oliveira, G., Soares, C., Cardoso, M., Ururahy, M., Neto, F., Lima-Neto, L., Luchessi, A., Silbiger, V., Fajardo, C., De Oliveira, S., Almeida, M. D. G., Hirata, R., De Rezende, A., & Hirata, M. (2015). Genetic and non-genetic factors that increase the risk of non-syndromic cleft lip and/or palate development. *Oral Diseases*, 21(3), 393–399. <https://doi.org/10.1111/odi.12292>
- Böhmer, A. C., Mangold, E., Teßmann, P., Mossey, P., Steegers-Theunissen, R. P. M., Lindemans, J., Bouwman-Both, M., Rubini, M., Franceschelli, P., Aiello, V., Peterlin, B., Molloy, A. M., Nöthen, M. M., Knapp, M., & Ludwig, K. U. (2013). Analysis of susceptibility loci for nonsyndromic orofacial clefting in a European trio sample. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 161(10), 2545–2549. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36141>
- Boyles, A. L., Wilcox, A. J., Taylor, J., Meyer, K., Fredriksen, Å., Ueland, P. M., Drevon, C. A., Vollset, S. E., & Lie, R. T. (2008). Folate and one-carbon metabolism gene polymorphisms and their associations with oral facial clefts. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 146(4), 440–449. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32162>
- Boyles, A., Wilcox, A., Taylor, J., Shi, M., Weinberg, C., Meye, K., Fredriksen, Å., Ueland, P., Johansen, A., Drevon, C., Jugessur, A., Trung, T., Gjessing, H., Vollset, S., Murray, J., Christensens, K., & Lie, R. (2009). Oral Facial Clefts and Gene Polymorphisms in Metabolism of Folate/One-Carbon and Vitamin A: A Pathway-Wide Association Study. *GENETIC EPIDEMIOLOGY*, 33(3), 247–255. <https://doi.org/10.1002/gepi.20376>
- Carinci, F., Scapoli, L., Palmieri, A., Zollino, I., & Pezzetti, F. (2007). Human genetic factors in nonsyndromic cleft lip and palate: An update. *International Journal of*

- Pediatric Otorhinolaryngology*, 71(10), 1509–1519.
<https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2007.06.007>
- Carmichael, S. L., Ma, C., Tinker, S., Rasmussen, S. A., Shaw, G. M., & National Birth Defects Prevention Study. (2014). Maternal Stressors and Social Support as Risks for Delivering Babies with Structural Birth Defects. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 28(4), 338–344. <https://doi.org/10.1111/ppe.12123>
- Carmichael, S. L., Shaw, G. M., Ma, C., Werler, M. M., Rasmussen, S. A., Lammer, E. J., & National Birth Defects Prevention Study. (2007). Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 197(6), 585.e1-7; discussion 683-684, e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.05.046>
- Carter, T. C., Molloy, A. M., Pangilinan, F., Troendle, J. F., Kirke, P. N., Conley, M. R., Orr, D. J. A., Earley, M., McKiernan, E., Lynn, E. C., Doyle, A., Scott, J. M., Brody, L. C., & Mills, J. L. (2010b). Testing reported associations of genetic risk factors for oral clefts in a large Irish study population. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 88(2), 84–93. <https://doi.org/10.1002/bdra.20639>
- Cheng, X., Du, F., Long, X., & Huang, J. (2023). Genetic inheritance models of non-syndromic cleft lip with or without palate: From monogenic to polygenic. *Genes*, 14(10), 1859. <https://doi.org/10.3390/genes14101859>
- Collier, S. A., Browne, M. L., Rasmussen, S. A., & Honein, M. A. (2009b). Maternal caffeine intake during pregnancy and orofacial clefts. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 85(10), 842–849. <https://doi.org/10.1002/bdra.20600>
- Cornefjord, M., Källén, K., Klintö, K., Stiernman, M., Wiedel, A.-P., & Becker, M. (2025). Birth prevalence of cleft lip and/or palate – a register study of all children

- born in Sweden years 2000–2020. *Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery*, 60, 120–126. <https://doi.org/10.2340/jphs.v60.43739>
- Das Neves, L. T., De Carvalho, I. M. M., Cobourne, M. T., & Gomide, M. R. (2022). Dental anomalies in non-syndromic orofacial clefts: A clinical approach. *Oral Diseases*, 28(5), 1351–1368. <https://doi.org/10.1111/odi.14226>
- de Barros, L. P., Machado, R. A., Neves, L. T., Martelli, D. R. B., Rangel, A. L. C. A., Ricci Volpato, L. E. R., Oliveira, F. E. S., Farha, A. L. H., de Reis, S. R. A., de Souza, D. C. F., Scariot, R., Coletta, R. D., & Martelli-Júnior, H. (2025). Family History of Nonsyndromic Orofacial Clefts: A Brazilian Multicenter Study. *Oral Diseases*, 31(7), 2243–2250. <https://doi.org/10.1111/odi.15273>
- Dixon, M. J., Marazita, M. L., Beaty, T. H., & Murray, J. C. (2011). Cleft lip and palate: Understanding genetic and environmental influences. *Nature Reviews Genetics*, 12(3), 167–178. <https://doi.org/10.1038/nrg2933>
- Duan, S., Huang, N., Shi, J., Zhang, B., He, S., Ma, J., Yu, Q., Shi, B., & Jia, Z. (2017). New insights from GWAS for the cleft palate among han Chinese population. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, 0–0. <https://doi.org/10.4317/medoral.21439>
- Gowans, L. J. J., Adeyemo, W. L., Eshete, M. A., Mossey, P., Busch, T. D., Aregbesola, B. S., Donkor, P., Arthur, F. K. N., Bello, S. A., Martinez, A., Li, M., Augustine-Akpan, E.-A., Deressa, W., Twumasi, P., Olutayo, J., Deribew, M., Agbenorku, P., Oti, A. A., Braimah, R., ... Butali, A. (2016). Association studies and direct DNA sequencing implicate genetic susceptibility loci in the etiology of nonsyndromic orofacial clefts in sub-Saharan African populations. *Journal of Dental Research*, 95(11), 1245–1256. <https://doi.org/10.1177/0022034516657003>

- Hammond, N. L., & Dixon, M. J. (2022). Revisiting the embryogenesis of lip and palate development. *Oral Diseases*, 28(5), 1306–1326. <https://doi.org/10.1111/odi.14174>
- Hao, Y., Tian, S., Jiao, X., Mi, N., Zhang, B., Song, T., An, L., Zheng, X., & Zhuang, D. (2015). Association of Parental Environmental Exposures and Supplementation Intake with Risk of Nonsyndromic Orofacial Clefts: A Case-Control Study in Heilongjiang Province, China. *Nutrients*, 7(9), 7172–7184. <https://doi.org/10.3390/nu7095328>
- Hermann, N. V., Darvann, T. A., Munch, A., & Kreiborg, S. (2018). Parental age in relation to the severity of cleft lip and/or palate. *Orthodontics & Craniofacial Research*, 21(4), 236–241. <https://doi.org/10.1111/ocr.12241>
- Houkes, R., Smit, J., Mossey, P., Don Griot, P., Persson, M., Neville, A., Ongkosuwito, E., Sitzman, T., & Breugem, C. (2023). Classification systems of cleft lip, alveolus and palate: Results of an international survey. *The Cleft Palate Craniofacial Journal*, 60(2), 189–196. <https://doi.org/10.1177/10556656211057368>
- Howe, B. J., Cooper, M. E., Vieira, A. R., Weinberg, S. M., Resick, J. M., Nidey, N. L., Wehby, G. L., Marazita, M. L., & Moreno Uribe, L. M. (2015). Spectrum of dental phenotypes in nonsyndromic orofacial clefting. *Journal of Dental Research*, 94(7), 905–912. <https://doi.org/10.1177/0022034515588281>
- Huang, L., Jia, Z., Shi, Y., Du, Q., Shi, J., Wang, Z., Mou, Y., Wang, Q., Zhang, B., Wang, Q., Ma, S., Lin, H., Duan, S., Yin, B., Lin, Y., Wang, Y., Jiang, D., Hao, F., Zhang, L., ... Yang, Z. (2019). Genetic factors define CPO and CLO subtypes of nonsyndromic orofacial cleft. *PLoS Genetics*, 15(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008357>

- Ittiwut, R., Siriwan, P., Suphapeetiporn, K., & Shotelersuk, V. (2017). Epidemiology of cleft lip with or without cleft palate in Thais. *Asian Biomedicine*, 10(4), 335–338. <https://doi.org/10.5372/1905-7415.1004.495>
- Jugessur A, Shi M, Gjessing HK, Lie RT, Wilcox AJ, Weinberg CR, Christensen K, Boyles AL, Daack-Hirsch S, Trung TN, Bille C, Lidral AC, & Murray JC. (2009). Genetic determinants of facial clefting: Analysis of 357 candidate genes using two national cleft studies from Scandinavia. *PloS One*, 4(4), e5385. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005385>
- Kapos, F. P., White, L. A., Schmidt, K. A., Hawes, S. E., & Starr, J. R. (2021). Risk of non-syndromic orofacial clefts by maternal rural-urban residence and race/ethnicity: A population-based case-control study in Washington State 1989-2014. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 35(3), 292–301. <https://doi.org/10.1111/ppe.12727>
- Krost, B., & Schubert, J. (2006). Influence of season on prevalence of cleft lip and palate. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 35(3), 215–218. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2005.08.007>
- Küchler, E. C., Da Motta, L. G., Vieira, A. R., & Granjeiro, J. M. (2011). Side of Dental Anomalies and Taurodontism as Potential Clinical Markers for Cleft Subphenotypes. *The Cleft Palate Craniofacial Journal*, 48(1), 103–108. <https://doi.org/10.1597/09-159>
- Kumari, P., Friedman, R. Z., Pi, L., Curtis, S. W., Paraiso, K., Visel, A., Rhea, L., Dunnwald, M., Patni, A. P., Mar, D., Bomsztyk, K., Mathieu, J., Ruohola-Baker, H., Leslie, E. J., White, M. A., Cohen, B. A., & Cornell, R. A. (2024). Identification of functional non-coding variants associated with orofacial cleft. *Genetics*. <https://doi.org/10.1101/2024.06.01.596914>

- Kutbi, H., Wehby, G. L., Moreno Uribe, L. M., Romitti, P. A., Carmichael, S., Shaw, G. M., Olshan, A. F., DeRoo, L., Rasmussen, S. A., Murray, J. C., Wilcox, A., Lie, R. T., & Munger, R. G. (2016). Maternal underweight and obesity and risk of orofacial clefts in a large international consortium of population-based studies. *International Journal of Epidemiology*, dyw035. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw035>
- Lammer, E. J., Mohammed, N., Iovannisci, D. M., Ma, C., Lidral, A. C., & Shaw, G. M. (2016). Genetic variation of *FOXE1* and risk for orofacial clefts in a California population. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 170(11), 2770–2776. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37871>
- Lupo, P. J., Danysh, H. E., Symanski, E., Langlois, P. H., Cai, Y., & Swartz, M. D. (2015). Neighborhood-based socioeconomic position and risk of oral clefts among offspring. *American Journal of Public Health*, 105(12), 2518–2525. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2015.302804>
- M S, R. (2011). Classification of cleft lip and cleft palate-a review. *Annals and Essences of Dentistry*, 3(2), 82–94. <https://doi.org/10.5368/aedj.2011.3.2.4.1>
- Machado, R. A., Martelli-Júnior, H., de Almeida Reis, S. R., Persuhn, D. C., & Coletta, R. D. (2018). Association between GOLGB1 tag-polymorphisms and nonsyndromic cleft palate only in the Brazilian population. *Annals of Human Genetics*, 82(4), 227–231. <https://doi.org/10.1111/ahg.12242>
- Marshall EG, Harris G, & Wartenberg D. (2010). Oral cleft defects and maternal exposure to ambient air pollutants in New Jersey. *Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology*, 88(4), 205–215. <https://doi.org/10.1002/bdra.20650>
- Marzouk, T., Alves, I. L., Wong, C. L., DeLucia, L., McKinney, C. M., Pendleton, C., Howe, B. J., Marazita, M. L., Peter, T. K., Kopycka-Kedzierawski, D. T.,

- Morrison, C. S., Malmstrom, H., Wang, H., & Shope, E. T. (2021). Association between dental anomalies and orofacial clefts: A meta-analysis. *JDR Clinical & Translational Research*, 6(4), 368–381. <https://doi.org/10.1177/2380084420964795>
- Métneki, J., Puhó, E., & Czeizel, A. E. (2005). Maternal diseases and isolated orofacial clefts in Hungary. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 73(9), 617–623. <https://doi.org/10.1002/bdra.20177>
- Mølgaard-Nielsen, D., & Hviid, A. (2012). Maternal use of antibiotics and the risk of orofacial clefts: A nationwide cohort study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 21(3), 246–253. <https://doi.org/10.1002/pds.2179>
- Moreno, L. M., Mansilla, M. A., Bullard, S. A., Cooper, M. E., Busch, T. D., Machida, J., Johnson, M. K., Brauer, D., Krahn, K., Daack-Hirsch, S., L’Heureux, J., Valencia-Ramirez, C., Rivera, D., López, A. M., Moreno, M. A., Hing, A., Lammer, E. J., Jones, M., Christensen, K., ... Lidral, A. C. (2009). FOXE1 association with both isolated cleft lip with or without cleft palate, and isolated cleft palate. *Human Molecular Genetics*, 18(24), 4879–4896. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp444>
- Mossey, P. A., Julian Little, Ron G Munger, Mike J Dixon, & William C Shaw. (2009). Cleft lip and palate. *September 10, 2009*.
- Nakatomi, M., Ludwig, K. U., Knapp, M., Kist, R., Lisgo, S., Ohshima, H., Mangold, E., & Peters, H. (2020). Msx1 deficiency interacts with hypoxia and induces a morphogenetic regulation during mouse lip development. *Development (Cambridge)*, 147(21). (rayyan-410070365). <https://doi.org/10.1242/dev.189175>
- Page, M. J., Moher, D., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-

- Wilson, E., McDonald, S., ... McKenzie, J. E. (2021). PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n160. <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>
- Palikaraki, G., Makrygiannakis, M. A., Zafeiriadis, A. A., Benetou, V., Sanoudos, M., Bitsanis, I., & Tsolakis, A. I. (2021). The effect of facemask in patients with unilateral cleft lip and palate: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Orthodontics*, 43(1), 69–79. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjaa027>
- Pisek, A., McKinney, C. M., Muktabhant, B., & Pitiphat, W. (2025). Maternal micronutrient biomarkers and risk of non-syndromic cleft lip/palate: A case–control study. *Oral Diseases*, 31(2), 565–576. <https://doi.org/10.1111/odi.15079>
- Rahimov, F., Nieminen, P., Kumari, P., Juuri, E., Nikopensus, T., Paraiso, K., German, J., Karvanen, A., Kals, M., Elnahas, A. G., Karjalainen, J., Kurki, M., Palotie, A., FinnGen, Estonian Biobank Research Team, Heliövaara, A., Esko, T., Jukarainen, S., Palta, P., ... Rice, D. P. (2024). High incidence and geographic distribution of cleft palate in Finland are associated with the IRF6 gene. *Nature Communications*, 15(1), 9568. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-53634-2>
- Rattanasopha, S., Tongkobpetch, S., Srichomthong, C., Siriwan, P., Suphapeetiporn, K., & Shotelersuk, V. (2012). PDGFRA mutations in humans with isolated cleft palate. *European Journal of Human Genetics*, 20(10), 1058–1062. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.55>
- Ray, D., Venkataraghavan, S., Zhang, W., Leslie, E. J., Hetmanski, J. B., Weinberg, S. M., Murray, J. C., Marazita, M. L., Ruczinski, I., Taub, M. A., & Beaty, T. H. (2021). Pleiotropy method reveals genetic overlap between orofacial clefts at multiple novel loci from GWAS of multi-ethnic trios. *PLOS Genetics*, 17(7), e1009584. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009584>

- Sá, J., Mariano, L. C., Canguçu, D., Coutinho, T. S. L., Hoshi, R., Medrado, A. P., Martelli-Junior, H., Coletta, R. D., & Reis, S. R. A. (2016). Dental Anomalies in a Brazilian Cleft Population. *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 53(6), 714–719. Embase. <https://doi.org/10.1597/14-303>
- Sæle, P., Østhus, E., Ådalen, S., Nasir, E. F., & Mustafa, M. (2017). Pattern of clefts and dental anomalies in six-year-old children: A retrospective observational study in western Norway. *Acta Odontologica Scandinavica*, 75(2), 100–105. <https://doi.org/10.1080/00016357.2016.1260770>
- Salinas, V. A., Archer, N. P., Lustri, L. R., Ludorf, K. L., Ihongbe, T., Yang, W., Williford, E. M., Browne, M. L., Michalski, A. M., Williams, L. A., Nembhard, W., Nestoridi, E., Shaw, G. M., Olshan, A. F., & Agopian, A. J. (2026). Evaluating differences in nonsyndromic orofacial clefts by infant sex: National birth defects prevention study, 1997-2011. *Journal of Pediatrics*, 288. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2025.114567>
- Shaffer, J. R., LeClair, J., Carlson, J. C., Feingold, E., Buxó, C. J., Christensen, K., Deleyiannis, F., Field, L. L., Hecht, J. T., Moreno-Urbe, L., Orioli, I. M., Padilla, C., Vieira, A. R., Wehby, G. L., Murray, J. C., Weinberg, S. M., Marazita, M. L., & Leslie, E. J. (2019). Association of low-frequency genetic variants in regulatory regions with nonsyndromic orofacial clefts. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 179(3), 467–474. (rayyan-410070460). <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61002>
- Sharp, G. C., Ho, K., Davies, A., Stergiakouli, E., Humphries, K., McArdle, W., Sandy, J., Davey Smith, G., Lewis, S., & Relton, C. L. (2017). Distinct DNA methylation profiles in subtypes of orofacial cleft. *Clinical Epigenetics*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0362-2>

- Shen, X., Liu, R.-M., Yang, L., Wu, H., Li, P.-Q., Liang, Y.-L., Xie, X.-D., Yao, T., Zhang, T.-T., & Yu, M. (2011). The CRISPLD2 gene is involved in cleft lip and/or cleft palate in a Chinese population. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 91(10), 918–924. <https://doi.org/10.1002/bdra.20840>
- Siddiqui, H. P., Kuijpers-Jagtman, A. M., Sennimalai, K., Meazzini, M. C., Selvaraj, M., & Machawal, J. (2025). Effects of maxillary protraction techniques on maxillofacial, dental, and soft tissue outcomes in patients with non-syndromic unilateral cleft lip and palate: A systematic review and meta-analysis. *Orthodontics & Craniofacial Research*, 28(6), 885–906. <https://doi.org/10.1111/ocr.70014>
- Skare, Ø., Gjessing, H. K., Gjerdevik, M., Haaland, Ø. A., Romanowska, J., Lie, R. T., & Jugessur, A. (2017b). A new approach to chromosome-wide analysis of X-linked markers identifies new associations in Asian and European case-parent triads of orofacial clefts. *PLOS ONE*, 12(9), e0183772. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183772>
- Song, T., Wu, D., Wang, Y., Li, H., Yin, N., & Zhao, Z. (2013). SNPs and interaction analyses of IRF6, MSX1 and PAX9 genes in patients with non-syndromic cleft lip with or without palate. *Molecular Medicine Reports*, 8(4), 1228–1234. <https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1617>
- Suazo, J. (2022). Environmental factors in non-syndromic orofacial clefts: A review based on meta-analyses results. *Oral Diseases*, 28(1), 3–8. <https://doi.org/10.1111/odi.13880>
- Tsuji, K., Haruyama, N., Nomura, S., Murata, N., Yoshizaki, K., Mitsuyasu, T., Nakano, H., Nakamura, S., Mori, Y., & Takahashi, I. (2021). Characteristics of craniofacial

- morphology and factors affecting them in patients with isolated cleft palate. *PeerJ*, 9, e11297. <https://doi.org/10.7717/peerj.11297>
- Wilkes, C., Graetz, M., Downie, L., Bethune, M., & Chong, D. (2023). Prenatal diagnosis of cleft lip and/or palate: What do we tell prospective parents? *Prenatal Diagnosis*, 43(10), 1310–1319. <https://doi.org/10.1002/pd.6418>
- Wu, N., Yan, J., Han, T., Zou, J., & Shen, W. (2018). Integrated assessment of differentially expressed plasma microRNAs in subtypes of nonsyndromic orofacial clefts. *MEDICINE*, 97(25). (WOS:000439547300085). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011224>
- Wu, T., Schwender, H., Ruczinski, I., Murray, J. C., Marazita, M. L., Munger, R. G., Hetmanski, J. B., Parker, M. M., Wang, P., Murray, T., Taub, M., Li, S., Redett, R. J., Fallin, M. D., Liang, K. Y., Wu-Chou, Y. H., Chong, S. S., Yeow, V., Ye, X., ... Beaty, T. H. (2014). Evidence of Gene–Environment Interaction for Two Genes on Chromosome 4 and Environmental Tobacco Smoke in Controlling the Risk of Nonsyndromic Cleft Palate. *PLoS ONE*, 9(2), e88088. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088088>
- Xu, W., Yi, L., Deng, C., Zhao, Z., Ran, L., Ren, Z., Zhao, S., Zhou, T., Zhang, G., Liu, H., & Dai, L. (2021). Maternal periconceptional folic acid supplementation reduced risks of non-syndromic oral clefts in offspring. *Scientific Reports*, 11(1), 12316. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91825-9>
- Yow, M., Hermann, N. V., Wei, Y., Karsten, A., & Kreiborg, S. (2021). Dental Subphenotypes in Infants With Orofacial Clefts—A Longitudinal Population-Based Retrospective Radiographic Study of the Primary and Secondary Dentitions. *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 58(12), 1526–1535. <https://doi.org/10.1177/1055665621990148>

