



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**RECOLHA E INTERPRETAÇÃO DE DADOS EM FENDAS  
OROFACIAIS**

Trabalho submetido por  
**Sabina Han Kim Neto**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**setembro de 2022**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**RECOLHA E INTERPRETAÇÃO DE DADOS EM FENDAS  
OROFACIAIS**

Trabalho submetido por  
**Sabina Han Kim Neto**  
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Prof.<sup>a</sup> Doutora Iman Bugaighis**

**setembro de 2022**



## **Agradecimentos**

Agradeço primeiramente a Deus.

Em seguida, gostaria de agradecer ao Instituto Universitário Egas Moniz e ao seu corpo docente, em especial, à minha orientadora Prof. Doutora Iman Bugaighis por todo o seu apoio e orientação durante este percurso.

Não me posso esquecer daqueles que fizeram de mim a pessoa que sou hoje. Estes cinco anos são dedicados aos meus pais que sempre me apoiaram incondicionalmente no que quer que fosse e da maneira que fosse, e me permitiram alcançar os meus sonhos; e, claro, ao meu pequeno grande irmão Fábio que esteve sempre lá para mim nos bons e nos maus momentos.

Por último, e definitivamente não menos importante, um obrigada sincero e um abraço gigante às minhas seis colegas e amigas Cristiana, Cristina, Maria Inês, Mariana, Marta e Matilde, que tornaram este caminho tão mais bonito e fácil de percorrer.



## RESUMO

A fenda labial (FL), fenda palatina (FP) e fenda lábio-palatina (FLP) estão entre as malformações craniofaciais congênitas mais comuns com uma incidência mundial estimada em cerca de 1 em cada 1.500 a 2.000 nascimentos para a FP, e 1 em cada 700 a 1.000 nascimentos para FLP.

As fendas orofaciais podem ocorrer isoladamente ou associadas a outras síndromes ou anomalias congênitas, tais como defeitos cardíacos, hidrocefalia e anomalias do trato urinário.

Nas últimas décadas, surgiram várias ferramentas de avaliação para auxiliar o estudo e classificação de fendas orofaciais. De entre estas, destacam-se por serem modalidades de pesquisa bidimensionais vitais na avaliação do crescimento e malformações craniofaciais: a fotografia e a radiografia cefalométrica lateral e frontal.

Nas últimas duas décadas, surgiram tecnologias tridimensionais, como a tomografia computadorizada de feixe cônico, *laser scanners*, e estereofotogrametria e métodos quadridimensionais, capazes de reproduzir modelos precisos dos tecidos duros e/ou moles da face.

O objetivo desta revisão narrativa foi atualizar as ferramentas, técnicas e métodos auxiliares de diagnóstico na recolha de dados em fissuras orofaciais, com ênfase na etiologia e técnicas de aquisição de dados imagiológica. Foi realizada uma abordagem baseada na evidência e a avaliação crítica de literatura relevante nas línguas Inglesa e Portuguesa entre os anos de 1990-2022, com referência a alguma literatura histórica relevante anterior a esta data. Foram consultados diversos mecanismos de busca como Google Scholar, Pubmed, e Scielo e livros relevantes sobre o assunto.

Palavras-chave: Fendas Orofaciais, Fenda Lábio-Palatina, Lábio Leporino.



## **ABSTRACT**

Cleft lip, cleft palate and cleft lip and palate are among the most common congenital craniofacial malformations with an estimated worldwide incidence of about 1 in 1500 to 2000 births for Cleft Palate, and 1 in 700 to 1,000 births for Cleft Lip and Palate.

Orofacial clefts can be observed as an isolated deformity or associated with other syndromes or congenital anomalies, such as heart defects, hydrocephalus, and urinary tract anomalies.

Over the last decades, several assessment tools have evolved to aid in the study and evaluation of orofacial clefts. Among these, photography, lateral and frontal cephalometric radiography stand out for being vital 2D research modalities in the assessment of growth and craniofacial malformations.

Over the two last decades, 3D technologies have emerged, such as computed axial tomography, cone beam computed tomography, and stereophotogrammetry and 4D methods, capable of reproducing models of the hard and/or soft tissues of the face.

The aim of this literature review was to update the new tools, techniques and auxiliary diagnostic methods in data acquisition on orofacial clefts with emphasis on its etiology and data acquisition techniques such as imaging. Evidence based approach and critical appraisal of the relevant literature in English and Portuguese languages between the years 1990-2022 were performed with reference to some relevant historical literature prior to this date. Several search engines were consulted such as Google Scholar, Pubmed and Scielo and relevant books on the subject.

**Keywords:** Orofacial Clefts, Cleft Lip-Palate, Cleft Lip



## ÍNDICE GERAL

<b>I – INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>II – DESENVOLVIMENTO.....</b>	<b>14</b>
1. Desenvolvimento facial .....	14
1.1 Desenvolvimento embriológico.....	14
1.2 Normal desenvolvimento do palato .....	15
2. Incidência das fendas orofaciais – <i>Global Burden of Disease</i> .....	17
3. Classificação das fendas orofaciais não-sindrômicas .....	19
4. Categorias de fendas orofaciais não-sindrômicas.....	23
4.1 Fenda Labial com ou sem Fenda Palatina (FL(P)) .....	23
4.1.1 Fenda Labial Isolada (FL) .....	23
4.1.2 Fenda Lábio-Alveolar (FLA).....	23
4.1.3 Fenda Lábio-Palatina (FLP) .....	24
4.2 Fenda Palatina (FP).....	26
5. Etiologia das fendas orofaciais .....	28
5.1 Fatores genéticos .....	28
5.2 Fatores ambientais e interação gene/ambiente .....	29
6. Influência Iatrogénica na forma facial.....	32
7. Morfometria.....	34
8. Pontos de referência ( <i>Landmarks</i> ).....	35
9. Antropometria.....	36
10. Morfometria geométrica e análise da forma.....	38
11. Simetria.....	39
12. Recolha de dados em relação a Fendas Orofaciais .....	42
12.1 Moldes Faciais – Moldagem Nasoalveolar.....	42
12.2 Técnicas de imagiologia bidimensional (2D).....	44
12.2.1 Fotografia Digital.....	44
12.2.2 Cefalometria Postero-Anterior (PA) e de Perfil .....	45
12.3 Técnicas de imagiologia tridimensional (3D).....	48
12.3.1 Tomografia Axial Computorizada.....	48
12.3.2 Tomografia Computorizada de Feixe Cónico.....	49

12.3.3 Ressonância Magnética .....	50
12.3.4 Laser <i>Scanners</i> .....	52
12.3.5 Estereofotogrametria 3D.....	52
12.4 Técnicas de imagiologia quadridimensional (4D).....	59
<b>III – CONCLUSÃO .....</b>	<b>60</b>
<b>IV – BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>62</b>

## Índice De Figuras

**Figura 1:** Classificação de Fendas Orofaciais de Kernahan e Stark.

**Figura 2:** Sistema LAHSHAL para a classificação de Fendas Labiopalatinas.

**Figura 3:** (A) Fenda Labial unilateral; (B) Fenda Labial Bilateral; (C) Fenda Palatina Unilateral; (D) Fenda Palatina Bilateral; (E) Fenda Láblio-Palatina Unilateral; (F) Fenda Láblio-Palatina Bilateral; (G) Fenda Láblio-Alveolar.

**Figura 4:** Pontos de referência em tecidos moles digitalizados de um scan estereofotogramétrico realizado numa criança.

**Figura 5:** Uma criança sentada na postura recomendada em frente ao *scanner* 3dMD, pronta para captura de imagem.

**Figura 6:** Imagem codificada por cores exibindo diferenças subjetivas entre os modelos médios 3D de FP e de controlo (*match-control*). A cor verde está associada a superfícies retruídas do modelo com FP em comparação com o modelo de referência. A cor azul indica que não existem diferenças entre as duas superfícies e o vermelho refere-se às superfícies protruídas do modelo com FP.

**Figura 7:** Imagem codificada por cores (A) de um modelo médio 3D de FLPU sobreposta a um modelo 3D médio de controle (*match-control*); O histograma (B) mostra as diferenças entre as imagens codificadas por cores. A cor vermelha representa as áreas onde a face FLPU é protrusiva, verde retrusiva e o azul indica que não há diferenças.



## **Índice De Tabelas**

**Tabela 1:** Prevalência global, número de mortes, *YLLs*, *YLDs* e *DALYs* em contagens e taxas padronizadas por idade para ambos os sexos combinados, mulheres e homens, em 2019, e variação em percentagem entre 2010 e 2019.

**Tabela 2:** Técnicas bidimensionais e as suas características na quantificação de assimetrias faciais.

**Tabela 3:** Técnicas tridimensionais e as suas características na quantificação de assimetrias faciais.



## LISTA DE SIGLAS

2D – Duas Dimensões (bidimensional)

3D – Três Dimensões (tridimensional)

3D-CT – 3D Computed Tomography

4D – Quatro Dimensões (quadridimensional)

CBCT – *Cone Beam Computed Tomography* (Tomografia Computorizada de Feixe Cônico)

DALY – *Disability Adjusted Life Years* (anos de vida ajustados por incapacidade)

EDMA – *Euclidean Distance Matrix Analysis*

EUROCAT – *European Network for the Epidemiological Surveillance of Congenital Anomalies*

FL – Fenda Labial

FLA – Fenda Lábio-Alveolar

FL(P) – Fenda Labial com ou sem Fenda Palatina

FLP – Fenda Lábio-Palatina

FLPB – Fenda Lábio-Palatina Bilateral

FLPU – Fenda Lábio-Palatina Unilateral

FOF – Fenda Orofacial

FP – Fenda Palatina

GBD – *Global Burden of Disease* (Carga Global de Doença)

ICD – *International Classification of Diseases* (Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde)

IRF6 – fator regulador do interferão-6

mSv – milisievert

MSX1 – *Msh Homeobox 1*

PA – Postero-anterior

PAX9 – *Paired Box 9*

RM – Ressonância Magnética

TC – Tomografia Computorizada

TGFA – Fator de crescimento transformador

TGFB3 – fator de crescimento transformador  $\beta$ -3

OMS – Organização Mundial de Saúde

VIU – Vida Intrauterina

YLD – *Years Lived with Disability* (anos de vida perdidos por doença e/ou incapacidade)

YLL – *Years of Life Lost* (anos de vida perdidos por morte prematura)

## I - INTRODUÇÃO

Diferentes técnicas e procedimentos têm sido descritos para o diagnóstico e tratamento de fendas orais. O uso de inúmeros protocolos diferentes para o tratamento primário de fissuras em diferentes centros de tratamento realça a falta de evidência científica clara que favoreça um método sobre os restantes (Shaw *et al.*, 2000). Esta revisão narrativa tem como objetivo analisar, rever e abordar novos conhecimentos, apurando o estado da arte dos vários métodos e técnicas auxiliares ao estudo das fendas orofaciais que têm vindo a ser desenvolvidos e aprimorados ao longo das décadas.

As fendas orofaciais (FOF)s são uma das malformações craniofaciais congénitas mais frequentemente diagnosticadas que afetam tanto a morfologia como a função orofacial de um indivíduo e cuja incidência na Europa ronda aproximadamente os 1 por cada 600 nados vivos (Organização Mundial da Saúde (OMS), 2000; Allam *et al.*, 2013; Kadir *et al.*, 2017).

As fissuras orofaciais acarretam diversos problemas, como o comprometimento do desenvolvimento facial e dentário, fala e estética facial (Bishara, 2002). Por este motivo, os indivíduos afetados estão sujeitos a sofrer estigmatização, exclusão social e barreiras na procura de emprego (OMS, 2000). Para melhorar a sua qualidade de vida e maximizar o seu potencial na adolescência e vida adulta, os indivíduos afetados requerem uma intervenção precoce de uma equipa interdisciplinar (Ness *et al.*, 2015).

A morfologia facial é uma variável importante no tratamento de FOFs, e vários métodos para a avaliação da morfologia facial têm vindo a ser descritos na literatura, incluindo medidas físicas diretas (Farkas *et al.*, 1993; Reddy *et al.*, 2010), técnicas de imagiologia bidimensional (2D) como a classificação de fotografias clínicas (Chowdri *et al.*, 1990; Halli *et al.*, 2012), bem como técnicas mais sofisticadas de imagiologia a três dimensões (3D) e a quatro dimensões (4D) (Kuijpers *et al.*, 2014; Gattani *et al.*, 2020).

## II - DESENVOLVIMENTO

### 1. Desenvolvimento facial

#### 1.1 Desenvolvimento embriológico

O desenvolvimento da face humana ocorre entre a 4ª e a 8ª semanas de vida intrauterina (VIU) conhecida por ser a fase da morfogênese e histodiferenciação, que é a fase crítica para o desenvolvimento facial do feto. O desenvolvimento ocorre no sentido crânio-caudal, pelo que a cavidade oral é uma das primeiras partes do nosso corpo a iniciar o processo de diferenciação. Este processo envolve uma série de eventos altamente coordenados com base em dados pré-programados no ADN celular, incluindo os tecidos embrionários primários: ectoderme, endoderme e mesoderme (Som & Naidich, 2013; Finkelstein, 2001).

As estruturas faciais derivam primariamente dos cinco arcos faríngeos que começam o seu desenvolvimento na quarta semana de VIU, quando as células da crista neural migram para as futuras regiões da cabeça e pescoço (Grindley *et al.*, 1995).

Os tecidos do primeiro arco faríngeo (arco mandibular) originam-se da mesoderme e da crista neural, e dão origem a dois processos mandibulares, dois processos maxilares e um processo frontonasal (Moore & Persaud, 1998).

A fusão dos dois processos mandibulares ocorre antes dos processos maxilares e irão corresponder ao mento, lábio inferior e região inferior da bochecha. Por outro lado, os processos maxilares originarão as porções laterais do lábio superior e a maior parte da maxila, incluindo o palato secundário (Moore & Persaud, 1998).

O processo frontonasal irá dar origem a dois processos nasais mediais e a dois processos nasais laterais. Entre a 7ª e a 10ª semanas, os processos nasais mediais fundem-se na linha média para formar o segmento intermaxilar e unem-se aos processos maxilares e nasais laterais de modo a originar uma estrutura uniforme (Moore & Persaud, 1998).

O segmento intermaxilar irá formar a parte média do lábio superior (filtro e arco do cupido), o septo nasal, a parte pré-maxilar da maxila incluindo as gengivas, e o palato primário (Sperber, 2002).

O segundo arco faríngeo (arco hióide) está responsável pela formação do corno menor do osso hióide, o estribo e a apófise estilóide do osso temporal, enquanto que o terceiro arco leva à formação do corno maior do osso hióide. Os quarto e quinto arcos vão dar origem à cartilagem tiróidea, cricóidea e aritenóidea (Johnson *et al.*, 2011).

## 1.2 Normal desenvolvimento do palato

O palato é o tecido localizado entre a cavidade nasal e a cavidade oral, e desenvolve-se a partir do palato primário e secundário entre a 5ª e 12ª semanas de VIU, sendo o período crucial de desenvolvimento entre a 6ª e 8ª semanas (Finkelstein, 2001).

O palato primário precede o lábio superior e dará origem ao terço triangular anterior do forame incisivo incluindo os quatro incisivos superiores (pré-maxila), para além da parte medial do nariz e do septo nasal (Finkelstein, 2001).

O palato secundário compreende a parte restante do palato duro (posterior ao forame incisivo) e todo o palato mole. No início da 6ª semana de VIU, os processos palatinos laterais homólogos (prateleiras palatinas) desenvolvem-se verticalmente e para baixo (Finkelstein, 2001).

As prateleiras palatinas permanecem numa posição vertical conseqüente da falta de espaço na cavidade oronasal. Isto sucede-se uma vez que o espaço é ocupado por uma língua relativamente grande localizada numa posição mais elevada do que irá ocupar futuramente. Além disso, a mandíbula é comparativamente mais pequena e é impedida de abrir devido à posição facial do feto que se encontra encostada ao coração (Ferguson, 1981).

As prateleiras vão expandir e deslocar-se da posição vertical para a horizontal (paralelas à língua) como resultado de fatores intrínsecos como a produção de mais moléculas de matriz extracelular e o aumento da hidratação. O aumento da vascularização

dentro das prateleiras palatinas e o aumento do comprimento da cavidade oral auxiliam na depressão da mandíbula e permitem a protrusão da língua. Para além do mais, ocorre a movimentação diferenciada do complexo nasomaxilar para cima e para trás, bem como a verticalização da cabeça. Nesta fase, a mandíbula e a língua deslocam-se inferiormente, permitindo o alongamento das prateleiras. Eventualmente, a fusão ocorre durante a nona semana de VIU, na direção anteroposterior (Ferguson, 1981; Griffith & Hay, 1992).

Segue-se que, uma vez que a formação adequada e a fusão dos palatos primário e secundário são imprescindíveis para o desenvolvimento saudável da face e da cavidade oral, qualquer disrupção durante esta fase, como um atraso no crescimento ou uma obstrução mecânica, poderá originar uma fenda palatina (Som & Naidich, 2013).

## 2. Incidência das fendas orofaciais – *Global Burden of Disease*

A carga global de doença, conhecida em inglês como *Global Burden of Disease*, é uma ferramenta fornecida pelo *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) da Universidade de Washington, que atualmente conta com dados de saúde de 204 países e territórios desde 1990 até à atualidade. Foi criada para quantificar a perda de saúde em relação a várias doenças, lesões e fatores de risco, e analisando o índice sociodemográfico de forma a que os sistemas de saúde possam ser melhorados e as desigualdades entre os vários países possam ser diminuídas (*Global Burden of Disease Study 2019*).

Os dados são apresentados através de três indicadores principais: anos de vida ajustados por incapacidade (*DALY, Disability Adjusted Life Years*), que é o somatório dos outros dois indicadores: anos de vida perdidos por morte prematura (*YLL, Years of Life Lost*) e os anos de vida perdidos por doença e/ou incapacidade (*YLD, Years Lived with Disability*).

Estes dados permitem-nos conhecer e comparar o progresso da saúde dos vários países incluídos e perceber quais são as principais causas de perda de saúde que poderiam ser evitadas, quais os fatores de risco a serem examinados e fornecem informações relevantes para discussões na implementação de políticas de saúde. Sabendo interpretar estes resultados, podem ser identificadas lacunas nas informações disponíveis e estabelecer prioridades para investigações futuras, para além de se poder incorporar e melhorar novas medidas nos sistemas de saúde (*Global Burden of Disease Study 2019*).

Em 2017, a prevalência de fendas orofaciais foi estimada em 10,8 milhões de pessoas, representando uma carga global da doença de 652.084 anos de vida ajustados por incapacidade. Em 2019, estes valores diminuíram, e a prevalência de fendas orofaciais – englobando as fendas labiais isoladas, fendas palatinas isoladas e fendas lábio-palatinas – foi estimada em 4,62 milhões de pessoas com uma incidência global de 1,42 a cada 1000 nados vivos (*Global Burden of Disease Study 2019*).

Os avanços na saúde e na tecnologia acoplados às novas medidas de deteção das fendas orofaciais, bem como uma intervenção cada vez mais precoce nos tratamentos

desta doença, refletem-se nos resultados mais recentes quando comparados com os dados registados em 2010. No *Global Burden of Disease Study* de 2019, observa-se que numa diferença de 9 anos a mortalidade desceu 30,2%, houve uma diminuição de 30,3% dos *YLL* e um aumento de 8,9% dos *YLD*. No total, os anos de vida ajustados por incapacidade (*DALY*) diminuíram também 13,6% (ver Tabela 1).

Adicionalmente, observou-se que a carga global de doença não está distribuída uniformemente entre os vários países. Existe uma discrepância que aponta para uma pior qualidade de vida em pacientes portadores de fendas orofaciais quando estes residem em países com baixos a médios rendimentos (cerca de 94,1% dos indivíduos com FOFs) – uma direta consequência da maior dificuldade na acessibilidade à mão de obra cirúrgica (Massenburg *et al.*, 2021).

Tabela 1: Prevalência global, número de mortes, *YLLs*, *YLDs* e *DALYs* em contagens e taxas padronizadas por idade para ambos os sexos combinados, mulheres e homens, em 2019, e variação em percentagem entre 2010 e 2019 (GBD 2019).

	Prevalência (milhões)	Nº de Mortes (milhões)	YLLs (milhões)	YLDs (milhões)	DALYs (milhões)
2019	4.62	0.00277	0.245	0.285	0.530
Diferença em percentagem 2010-2019	9.2%	-30.2%	-30.3%	8,9%	-13.6%

### 3. Classificação das fendas orofaciais não-sindrômicas

As fendas orofaciais não-sindrômicas são um grupo heterogêneo de distúrbios que afetam a estrutura da face e da cavidade oral. São divididas em três categorias principais: aquelas que afetam apenas o lábio (FL); aquelas que afetam o lábio e o palato (FLP) e as que afetam apenas o palato (FP). Podem ser anomalias completas ou incompletas, encontradas unilateralmente ou bilateralmente (Marazita, 2012; Leslie & Marazita, 2013; Jiang *et al.*, 2006).

A classificação de Davis e Ritchie (1922) foi uma das primeiras tentativas de criar um sistema padrão de classificação das fendas orofaciais. Propuseram um sistema simples subdividido em três grupos baseados na localização da fissura em relação ao rebordo alveolar:

- I. Fissura Pré-alveolar – Fissuras que afetam o lábio, subdividindo-se em fendas unilateral, mediana ou bilateral completas ou incompletas.
- II. Fissura pós-alveolar – Fendas que afetam o palato mole e duro, podendo também incluir-se neste grupo as fissuras submucosas.
- III. Fissura alveolar – Fissuras que envolvam o rebordo alveolar com subdivisões para unilateral, mediana e bilateral completas ou incompletas.

Alguns anos mais tarde, Veau e Borel (1931) modificaram a classificação de Davis e Ritchie (1922) e reformularam-na baseando-se na origem do desenvolvimento das fendas. No entanto, esta nova classificação não incluía as fendas labiais ou alveolares isoladas, pelo que não foi amplamente implementada na prática clínica.

Uma das críticas à classificação de Davis e Ritchie era que o processo alveolar como linha divisória entre as fissuras pré-alveolares e pós-alveolares era uma referência arbitrária. Fogh-Andersen (1942) introduziu uma nova classificação baseada nas estruturas embrionárias e considerou o forame incisivo, ao invés do processo alveolar, como uma linha divisória melhor do ponto de vista embriológico. Foram definidas quatro categorias:

- Fenda labial e alvéolo (até o forame incisivo)

- Fenda labial e palatina (unilateral ou bilateral)
- Fenda Palatina Isolada (distal ao forame incisivo)
- Fendas orofaciais raras

Uma classificação simples foi sugerida por Kernahan e Stark (1958) baseada na teoria embriológica atual sobre o desenvolvimento da face que reconhece os mecanismos independentes de desenvolvimento anterior e posterior ao forame incisivo, pelo que utilizaram o forame incisivo como o ponto de divisão:

- Fenda anterior ao forame incisivo.
- Fenda posterior ao forame incisivo.
- Fendas anterior e posterior ao forame incisivo

A classificação incluía modificadores para descrever se a fenda era unilateral, bilateral ou mediana; completa ou incompleta (Figura 1). Contudo, apresentava algumas lacunas: as fendas do lábio e do processo alveolar não podiam ser identificadas separadamente através desta classificação; apesar de reconhecer fendas submucosas, fazem-no apenas para fendas do palato secundário, omitindo assim a especificação de condições como cicatrizes congénitas do lábio ou musculatura labial incompleta; não conseguia descrever casos de incompetência palatofaríngea e o deslocamento de segmentos palatinos em fissuras completas. Mais tarde, Kernahan (1971) introduziu um sistema de classificação *striped* “Y”, tornando a classificação num processo mais visual, capaz de registar inúmeras variações de FOFs.

Em 1968, foi introduzida a terminologia anglo-americana Lábio, Alvéolo, Palato Duro e Palato Mole (LAHS – *Lip, Alveolus, Hard Palate, Soft Palate*) para registar o diagnóstico de fissuras orofaciais e foi amplamente aceite pela sua abrangência e conveniência de uso (Koch *et al.*, 1995). Posteriormente, Kriens (1990) introduziu um sistema de registo usando a primeira letra de cada uma das estruturas afetadas ‘LAHSHAL’ que permite registar o local, tamanho, extensão e o tipo de fenda através de um sistema simples e conciso (Figura 2).

Neste sistema, as fissuras completas são registadas em maiúsculas, as incompletas em minúsculas, se não houver fenda representamos com um ponto “.” e utilizamos asteriscos “\*” quando estamos perante fendas microforma (uma variante suave da fenda labial, sendo considerada uma fenda incompleta).

Embora seja possivelmente a classificação anatómica mais abrangente com uma taxa global de implementação relativamente elevada, ainda há uma incapacidade de descrever totalmente uma fenda complexa ou diferenciar uma fenda submucosa de uma fenda microforma, bem como a incapacidade de registar uma fenda parcialmente submucosa e parcialmente aberta numa região (Koch *et al.*, 1995; Allori *et al.*, 2017).

No Reino Unido, uma modificação do sistema LAHSHAL foi adotada por recomendação do *Royal College of Surgeons* em Inglaterra em 1985, onde o 'H' é omitido por simplicidade de uso. O sistema pode ser codificado para uso em computador e é usado para registar todos os casos de fendas orofaciais no Reino Unido (Hodgkinson *et al.*, 2005).

Recentemente surgiu um sistema de Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde, ou em inglês “*International Classification of Diseases*” – ICD (OMS, 2022). O sistema ICD é empregado no projeto *Global Burden of Disease* (GBD) da Organização Mundial de Saúde, que tornou o registo através de códigos ICD obrigatória para a maioria dos registos de saúde governamentais (Truelsen *et al.*, 2015; OMS, 2022). Isto levou a uma ampla implementação do sistema ICD-11 (versão mais recente) que, embora seja descrito como um sistema de classificação, funciona primariamente como um sistema de registo para a codificação e categorização de doenças.

Uma das desvantagens comuns das classificações de FOFs é que estas consideram geralmente apenas duas dimensões para aquilo que é uma estrutura tridimensional, o que induz muitas vezes a erros aquando do uso clínico (Mishima *et al.*, 1996; Houkes *et al.*, 2021). Apesar das várias tentativas de criar uma classificação das fissuras orais não-sindrómicas mais rigorosa, a classificação de Kernahan e Stark (1958) continua a ser uma das classificações mais comumente aceite e utilizada devido à sua abrangência, taxa de

implementação global relativamente alta, conveniência de uso e complementaridade com o sistema ICD-11.

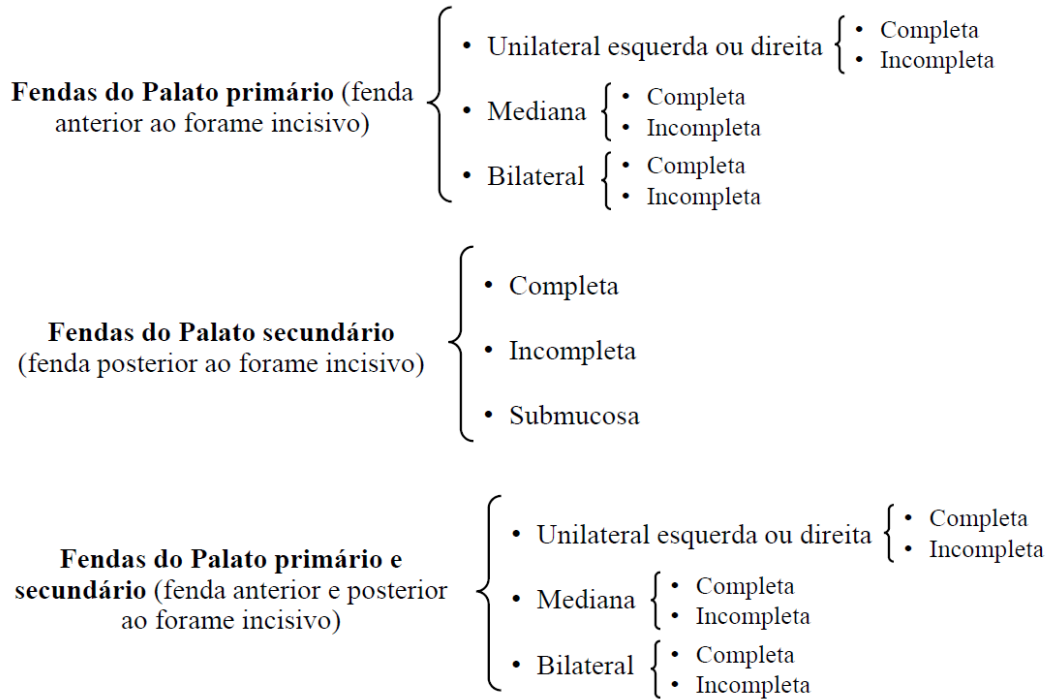


Figura 1: Classificação de Fendas Orofaciais de Kernahan e Stark (1958).

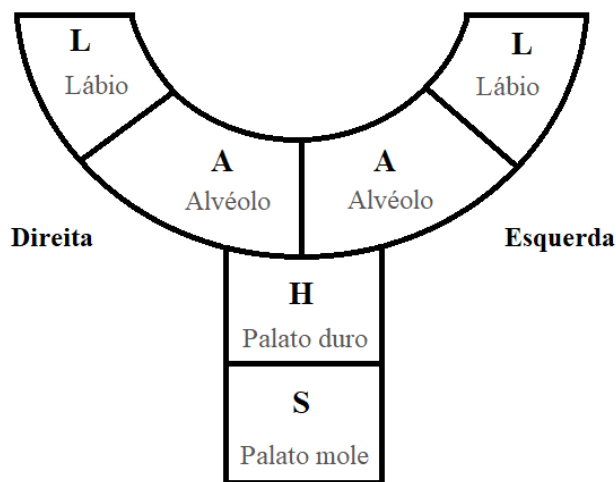


Figura 2: Sistema LAHSHAL para a classificação de Fendas Labio-Palatinas (Kriens, 1990).

#### 4. Categorias de fendas orofaciais não-sindrômicas

As fendas orofaciais podem ser classificadas em sindrômicas, quando estão associadas a síndromes congênitas, ou não-sindrômicas quando se apresentam como uma deformação isolada que pode resultar de mutações genéticas, fatores epigenéticos e ambientais (Dixon *et al.*, 2011; Sharp *et al.*, 2017; Yow *et al.*, 2021). As fendas orofaciais não-sindrômicas ocorrem em 70% dos casos e são as mais estudadas; são geralmente divididas em dois grupos principais: Fenda Labial com ou sem Fenda Palatina e Fenda Palatina isolada (Figura 3):

##### 4.1 Fenda Labial com ou sem Fenda Palatina (FL(P))

A FL(P) diz respeito a uma malformação congênita caracterizada por uma fissura completa ou incompleta do lábio superior, com ou sem fissura do rebordo alveolar ou do palato duro (Harville *et al.*, 2005; Mossey *et al.*, 2009).

##### 4.1.1 Fenda Labial Isolada (FL)

Mais comumente designada de lábio leporino, este tipo de fenda manifesta um defeito na fusão das células mesenquimais nas proeminências maxilar e nasal média. A FL varia desde uma pequena fissura na borda do vermelhão do lábio até uma fenda que se estende até a narina (Moore & Persaud, 1998). Anatomicamente, a FL pode ser completa – quando envolve todo o lábio superior, estendendo-se até as narinas – ou incompleta.

Welch e Hunter (1980) observaram que cerca de 90% dos casos de FL isoladas são unilaterais (FLU), sendo estas predominantemente no lado esquerdo. No entanto, podem ocorrer bilateralmente e o grau do defeito pode diferir em cada lado (Vanderas, 1987; Jones, 1988; Lithovius *et al.*, 2014; Maranhão *et al.*, 2021).

##### 4.1.2 Fenda Lábio-Alveolar (FLA)

As fendas lábio-alveolares incluem as fendas do palato primário, anteriores ao forame incisivo, e envolvem o lábio superior, a base nasal e o rebordo alveolar em graus

variáveis. O local da fissura na região alveolar segue a linha entre a pré-maxila e as prateleiras palatinas na região dos incisivos laterais e podem ser unilaterais (FLAU) ou bilaterais (FLAB) (Lisson & Kjaer, 1997).

Nas fissuras que envolvem o lábio, o músculo orbicular da boca perde a sua continuidade e desloca-se para se fixar abaixo da base alar do segmento lateral da fenda. Algumas fibras nasais acabam por se afixar à espinha nasal anterior abaixo da columela nasal, o que pode contribuir para um filtro subdesenvolvido. No entanto, permanece o debate se a configuração do filtro é alterada como consequência do deslocamento do músculo orbicular da boca e da inserção do músculo elevador do lábio ou se é o resultado da miopatia e atraso na maturação desses músculos durante a embriogénese (Schendel *et al.*, 1989; Namnoum *et al.*, 1997).

Nas fissuras unilaterais que envolvem o lábio e se estendem até ao nariz, antes da intervenção cirúrgica, a ponta do nariz está geralmente desviada para o lado da fissura enquanto que a base da columela e o vómer se desviam para o lado não afetado. (McComb, 1990).

No lado não afetado, o vómer pode encontrar-se desviado da sua linha de inserção no processo palatino anteriormente e desviado em direção ao lado afetado posteriormente, levando à constrição da narina não afetada pela fissura. A base alar afetada pode acabar por ficar achatada e esticada em casos de fissuras mais severas (McComb, 1990; Posnick & Ruiz, 2002).

A perda de continuidade das fibras do músculo orbicular da boca em fendas bilaterais realça o impacto da deformação, impedindo que a boca encerre adequadamente. (Moore & Persaud, 1998; Sommerlad, 2004).

#### **4.1.3 Fenda Lábio-Palatina (FL(P))**

A incidência das FLP é responsável por 30-40% dos casos de fendas orofaciais (Bellis & Wohlgenuth, 1999; Mahajan & Gupta, 2018; Yilmaz *et al.*, 2019). Estas são fendas que envolvem o lábio e o palato primário e secundário, e surgem devido a uma falha na fusão das células mesenquimatosas nos processos maxilar e nasal medial, bem

como uma falha na fusão das células mesenquimatosas nos processos palatinos laterais com o mesênquima do palato primário e o septo nasal, e/ou com a margem posterior do processo palatino mediano (Moore & Persaud, 1998). Anteriormente, a linha da fissura estende-se geralmente entre o incisivo lateral e o canino (Lisson & Kjaer, 1997).

As principais categorias de FL(P) são:

### **I. Fenda Lábio-Palatina Unilateral (FLPU)**

As FLPU afetam o lado esquerdo duas vezes mais que o lado direito, sendo o sexo masculino o mais afetado, com uma proporção média de 2:1 em relação ao sexo feminino (Derijcke *et al.*, 1996; Mitchell & Christensen, 1996; Murray *et al.*, 1997; Mahajan & Gupta, 2018).

As fendas do palato secundário podem envolver tanto o palato duro como o palato mole ou unicamente o palato mole. Nos casos de FLPU completa, ambos os segmentos palatinos estão deslocados lateralmente (Laberge, 2007).

### **II. Fenda Lábio-Palatina Bilateral (FLPB)**

A incidência da Fenda Lábio-Palatina bilateral (completa e incompleta) ronda os 11% dos casos de fendas orofaciais (Bellis & Wohlgenuth, 1999). Este tipo de fenda lábio-palatina difere consoante os graus da fissura de cada um dos lados que podem ser completas ou incompletas – um ou ambos os lados do palato podem ou não estar ligados ao vómer (Berkowitz, 2006).

O músculo orbicular da boca não é funcional nas crianças nascidas com FLPB e a pré-maxila e o prolábio são projetados sem evidências do “arco de cupido” ou do filtro labial (Watson, 2004).

Indivíduos com FLPB que passaram por procedimentos cirúrgicos geralmente apresentam um nariz baixo e alargado com a ponta achatada e a columela nasal curta, e as narinas apresentam eixos oblíquos, de tal forma que, ao sorrir, o lábio superior parece tenso e as bases alares levantadas (Mulliken *et al.*, 2001).

#### 4.2. Fenda Palatina (FP)

Este tipo de fenda afeta somente o palato secundário. Acredita-se que a fenda palatina ocorra como resultado de uma falha na fusão dos dois processos palatinos durante a nona semana do desenvolvimento embriológico (Bitgood & McMahon, 1995). A FP abrange frequentemente o palato mole e duro, geralmente manifestando-se clinicamente na linha média (OMS, 2002).

Aproximadamente 50% dos casos de FP são síndromicos (Stoll *et al.*, 2000) sendo o sexo feminino o mais afetado (Wyszynski & Beaty, 1996; Bellis & Wohlgenuth, 1999). No entanto, segundo um estudo dinamarquês, Christensen e Fogh-Andersen (1994) observaram que, embora as mulheres tendessem a ser mais severamente afetadas do que os homens, a proporção no seu todo era semelhante.

As fendas palatinas isoladas podem afetar o palato duro e mole, estendendo-se de uma úvula bífida posteriormente, até ao forame incisivo anteriormente. Comumente, existem deficiências ósseas e mucosas com uma separação variável das prateleiras palatinas. Para mais, as fendas do palato mole são caracterizadas por um encurtamento e uma inserção anormal dos músculos envolvidos no mecanismo velofaríngeo (Sommerlad, 2003).

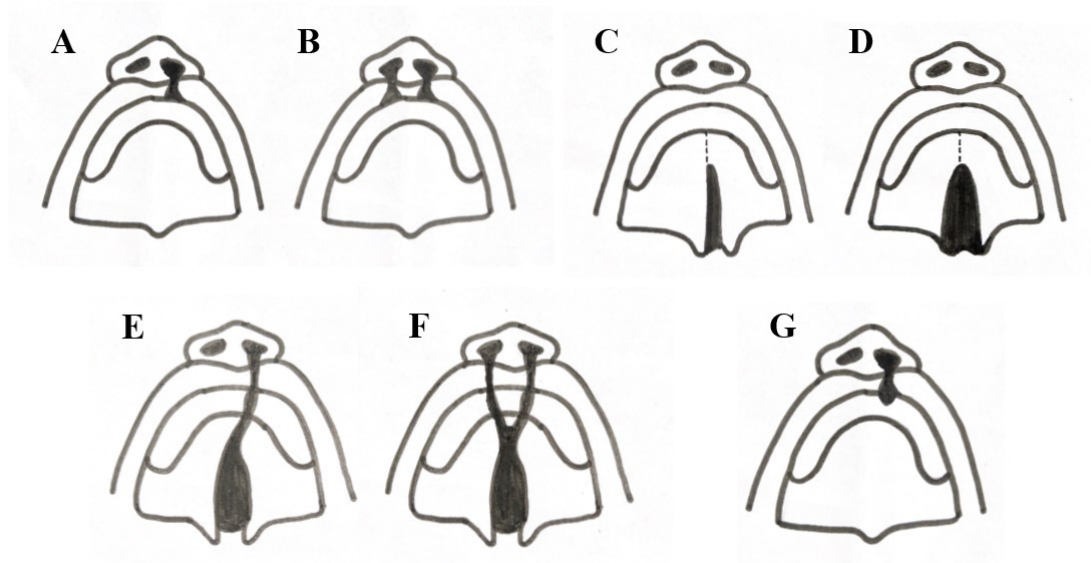


Figura 3: (A) Fenda Labial unilateral; (B) Fenda Labial Bilateral; (C) Fenda Palatina Unilateral; (D) Fenda Palatina Bilateral; (E) Fenda Lábio-Palatina Unilateral; (F) Fenda Lábio-Palatina Bilateral; (G) Fenda Lábio-Alveolar (Mossey *et al.*, 2009).

## 5. Etiologia das fendas orofaciais

Acredita-se que a etiologia das fendas orofaciais seja de origem multifatorial, incluindo fatores genéticos, ambientais e interações entre ambos. Estima-se que 30% dos casos sejam síndromicos, predispostos por defeitos genéticos, e 70% não-síndromicos (OMS, 2002).

### 5.1 Fatores Genéticos

As fissuras orais são uma malformação multifatorial que ocorre como resultado de uma única mutação genética ou como consequência do envolvimento de vários genes (Murray *et al.*, 1997). No entanto, a interação genética ainda não é uma área que foi totalmente compreendida ou estudada (Lidral *et al.*, 2008). Acredita-se que várias proteínas contribuam para o desenvolvimento do palato, incluindo fatores de transcrição, fatores de crescimento e moléculas de sinalização. A expressão genética é controlada pela ação de reguladores de transcrição via interações proteína-proteína em sítios de ligação específicos do genoma (Chong *et al.*, 2002). Por conseguinte, os reguladores de transcrição, os fatores de crescimento e as moléculas sinalizadoras são capazes de regular o desenvolvimento craniofacial normal (Sperber & Machin, 1994; van den Boogaard *et al.*, 2000).

Estudos anteriores relataram uma associação entre o fator de crescimento transformador *A* (TGFA) e fendas orofaciais não-síndromicas (Holder *et al.*, 1992; Stoll *et al.*, 1993; Sassani *et al.*, 1993). E alguns anos mais tarde, Lidral *et al.* (1998) relataram uma associação entre MSX1 e TGFB3 e as FL(P) e entre MSX1 e as FP, bem como uma associação do TGFA com as FL(P) confirmada apenas em casos de indivíduos com antecedentes familiares de fendas orofaciais.

Um estudo realizado em quatro populações diferentes encontrou uma associação positiva entre os genes PAX9 e o risco de FL(P) por meio de transmissão materna (Sull *et al.*, 2009). Um estudo de monozigotos revelou também um vínculo entre uma mutação no gene do fator regulador do interferão-6 (IRF6) e a síndrome de *Van der Woude* (SVW), onde a fenda lábio-palatina e a fenda palatina podem ocorrer na mesma família. Isto

sugere que o gene IRF6 provavelmente está envolvido no processo de fusão que ocorre entre os palatos primário e secundário (Kondo *et al.*, 2002).

Ainda não foi totalmente identificada uma correlação entre mutações genéticas e fendas orofaciais não-sindrômicas quando comparadas a outras anomalias comuns. Porém, no estudo de genes candidatos foram revelados uma série de genes candidatos associados a até 20% dos casos das FL(P) (Lidral *et al.*, 2008).

Foi relatada uma maior taxa de recorrência de fendas orofaciais se os membros da família já forem afetados; os filhos de pais com fissuras orais têm uma chance de 1:20 de serem afetados, e uma chance de 1:6 se um irmão tiver uma fissura. Surgiu então a hipótese de que certos defeitos genéticos podem predispor a fissuras orais em famílias afetadas (Mossey *et al.*, 1998; Sivertsen *et al.*, 2008; Leslie & Marazita, 2013).

Mossey *et al.* (1998) demonstraram a ocorrência de um polimorfismo no alelo C2 do TGFA/TaqI em pais de indivíduos com FL(P) quando comparados a grupos de controle. Ademais, Beiraghi *et al.* (1994) estudaram uma família de cinco gerações em que oito dos membros eram portadores de FL(P), concluindo que existia uma concordância de 100% entre FL e o braço longo (q) do cromossoma 4.

## 5.2 Fatores ambientais e interação gene/ambiente

Os genes envolvidos no desenvolvimento da face são influenciados por fatores teratogênicos ambientais (Bender, 2000). No entanto, os estudos até ao momento carecem de homogeneidade na sua metodologia e mais pesquisas são necessárias para aprofundar a interação gene-ambiente.

A OMS (2002) relatou uma correlação entre a exposição ocupacional/residencial a agentes teratogênicos e o estado nutricional e fendas orofaciais. Na Escócia, Clark *et al.* (2003) encontraram um risco 2,33 vezes maior de crianças nascerem com FOFs quando estas provinham de famílias com um baixo nível socioeconómico. Esta associação positiva foi mais evidente para FL(P) do que para FP. No entanto, os dados do *European Network for the Epidemiological Surveillance of Congenital Anomalies* (EUROCAT)

(1997) revelaram que não houve uma redução global no número de casos de fendas orofaciais entre 1980-1994, apesar da melhoria do *status* socioeconómico.

Por outro lado, há evidências de que a nutrição materna no primeiro trimestre de gravidez pode prevenir ou contribuir para o desenvolvimento de fissuras orais (Shaw *et al.*, 1995; Tolarova & Haris, 1995; Hayes *et al.*, 1996). Os fatores mais importantes incluem o ácido fólico, a vitamina B6 e a vitamina A, onde se verificou que suplementos de ácido fólico fornecidos a mulheres grávidas que já haviam tido um filho com FL(P) reduziram a suscetibilidade de fendas orofaciais em irmãos. Vários estudos destacaram o papel importante do ácido fólico na maturação fetal, bem como na prevenção do desenvolvimento de defeitos congénitos (Czeizel & Dudás, 1992; Jacobsson & Granström, 1997). A ingestão de níveis excessivamente altos e baixos de vitamina A durante o primeiro trimestre de gravidez está associada a um maior risco de fissuras orais bem como outras anomalias craniofaciais (Soprano & Soprano, 1995). Abbott e Pratt (1988), num estudo em ratos, acrescentaram que a exposição excessiva a compostos relacionados com a vitamina A têm uma ação disruptiva sobre os genes *TGFA*, *TGFB1*, *TGFB2* durante a fusão das prateleiras palatinas.

Vários outros estudos *in vitro* comprovaram a ligação entre o baixo consumo de vitamina B6 e o desenvolvimento mais propenso de fissuras orais (Davis *et al.*, 1970; Melnick *et al.*, 1981). Descobriu-se ainda que o consumo de vitamina B6 previne fissuras orais induzidas pelo excesso de vitamina A e outros fatores químicos (Dostal & Schubert, 1990).

Quanto ao tabagismo, vários autores estudaram os seus efeitos de forma a averiguar se existia uma correlação com as FOFs, tendo sido sugerido que a hipóxia resultante do tabagismo materno poderia ser um fator predisponente para a FL(P) (Johnston & Bronsky, 1995; Shaw, 1996; Little *et al.*, 2004; Lacerda *et al.*, 2021; Kruse *et al.*, 2021). Shaw (1996) relatou que há um risco aumentado de FL(P) ou FP se as mães fumarem 20 ou mais cigarros por dia, enquanto que em outros estudos (Wyszynski & Beaty, 1996; Lieff *et al.*, 1999; Fell *et al.*, 2022) não foram encontradas associações estatisticamente significativas entre FOFs e tabagismo.

Vários estudos sugeriram que o consumo materno de álcool pode ser um potencial fator teratogénico para o desenvolvimento de fissuras orais (Romitti *et al.*, 1999; Shaw & Lammer, 1999). A OMS (2002) relatou que 10% das crianças com síndrome alcoólica fetal nascem com fendas orofaciais.

Em conclusão, existe um consenso na literatura que relaciona o desenvolvimento de fissuras orais com o álcool. Mas o mesmo não acontece com o tabagismo; apesar de vários autores aceitarem que existe um risco maior de um filho nascer com uma FOF quando a mãe fuma durante a gravidez, não é possível confirmar se existe um efeito dose-resposta positivo entre o tabagismo materno e as fendas orais (Xuan *et al.*, 2016).

A partir dos estudos anteriores, verifica-se que vários fatores ambientais estão ligados às FL(P), sendo o seu efeito menos evidente em casos de FP, reforçando que estes dois tipos de fendas orais são etiologicamente distintos (Hayes, 2002).

## 6. Influência Iatrogénica na forma facial

O principal objetivo da reconstrução cirúrgica de fendas orofaciais é restaurar a estética facial normal e retribuir a funcionalidade adequada que permita a alimentação, a ingestão de água e a criação de um palato mole dinâmico que tenha a capacidade de interagir com as paredes laterais e posteriores da faringe para possibilitar um nível de fala aceitável (Hodgkinson *et al.*, 2005).

Para que estas intervenções sejam bem sucedidas, o cirurgião interveniente necessita de possuir habilidade técnica, experiência e conhecimentos tridimensionais da anatomia facial embrionária, uma vez que é comum o campo de visão ser limitado no encerramento da fissura, dificultando a operação (Kantar *et al.*, 2019).

A reconstrução do lábio e do palato em pacientes com FL(P) pode causar distúrbios secundários do crescimento, afetando a forma nasal e provocando uma assimetria nasal e a distorção do lábio superior (Grayson & Maull, 2004; Guerrero, 2012).

Indivíduos com fissuras orais deparam-se com vários desafios no que toca à estética facial, à oclusão e à fala, o que muitas vezes vem acompanhada de problemas de autoestima. Para alcançar uma reabilitação realmente bem sucedida, é imprescindível a coordenação de uma vasta gama de especialistas, incorporando as suas especialidades numa abordagem multidisciplinar para o bem-estar geral da criança (Berry *et al.*, 1997; Posnick & Ruiz, 2002; Hodgkinson *et al.*, 2005).

À medida que a gravidade da fissura aumenta, o número e a gravidade dos problemas dentários resultantes também aumentam. Anomalias dentárias são extremamente comuns em crianças com FL(P), sendo o incisivo lateral superior o dente mais comumente afetado por se encontrar na linha da fissura (consequência da rutura da lâmina dentária) (Maciel *et al.*, 2005; Howe *et al.*, 2015; McBride *et al.*, 2016; Suzuki *et al.*, 2017; Rizell *et al.*, 2020).

Um dos achados característicos é que a maioria das anomalias dentárias está presente ao longo da linha da fissura; estas anomalias podem incluir agenesia de dentes,

dentes supranumerários (localizados adjacentes à fissura ou incorporados nela) e defeitos na morfogênese (tamanho e forma) (Galante *et al.*, 2005; McBride *et al.*, 2016).

Shi e Losee (2014) relataram que a deformidade da arcada dentária é uma deformidade pós-cirúrgica comum em pacientes com FL(P), onde é normal observar-se um apinhamento dos dentes da arcada superior e/ou uma constrição da arcada superior.

## 7. Morfometria

O termo “Morfometria” vem do grego “*morph*” que significa forma e “*metron*” que significa medição. Assim, a morfometria é o estudo da variação da forma e das suas variações com outras variáveis por meio de medidas angulares e lineares, análise de pontos de referência e análise de contornos (Bookstein, 1991; Dryden & Mardia, 1998).

Tradicionalmente, a morfometria representava a aplicação de análises estatísticas a conjuntos de variáveis quantitativas, como comprimento, largura e altura. No entanto, entre o final da década de 80 e início da década de 90, ocorreu uma mudança na forma como as estruturas morfológicas eram quantificadas e como os dados eram processados e analisados. Essa mudança enfatizou métodos que capturavam a geometria das estruturas morfológicas de interesse, preservando essas informações ao longo das análises. A esta nova abordagem deu-se, em 1993, o nome de “morfometria geométrica”, sinalizando uma revolução na morfometria (Rohlf & Marcus, 1993).

## 8. Pontos de Referência (*Landmarks*)

Definem-se como sendo pontos de correspondência de cada amostra de uma população, cujos *loci* anatómicos biologicamente homólogos são reconhecíveis em todas as amostras de um estudo, representando localizações precisas que possuem algum significado em termos funcionais, estruturais, evolutivos ou de desenvolvimento. A partir destes, os dados podem ser armazenados na forma de combinações de pontos de referência, num plano espacial ao longo de uma estrutura biológica (Bookstein, 1991; Dryden & Mardia, 1998).

Os dados morfométricos geométricos consistem em coordenadas cartesianas 2D ou 3D (em relação a uma origem e eixos escolhidos aleatoriamente). Quando os mesmos pontos de referência são identificados em várias amostras, passam a designar-se pontos de referência correspondentes (*corresponding landmarks*). A base para essa correspondência pode ser filogenética (também chamada de pontos homólogos), estrutural, de desenvolvimento ou biomecânica (Adams *et al*, 2004a; Lele & Richtsmeier, 2001).

Em 1997, Bookstein e colaboradores criaram um sistema de classificação de *landmarks*, dividindo-os em três tipos, com base na sua localização estrutural e o tipo de informação que acarretam em termos de processos biológicos e fatores epigenéticos. O tipo I corresponde a um ponto no espaço onde três estruturas se intersejam. Enquadram-se no tipo II os pontos de referência localizados nas curvaturas máximas associadas a zonas de implicação biomecânica e no tipo III inserem-se os pontos de referência extremos, como o último ponto de um comprimento máximo (Bookstein *et al*, 1997).

Os pontos de referência do Tipo I são sempre biologicamente e geometricamente homólogos, enquanto que os pontos de referência do Tipo II e Tipo III são geometricamente homólogos, mas raramente são biologicamente homólogos. As *landmarks* do tipo I e tipo II são biologicamente mais informativas e têm um maior grau de replicabilidade em comparação com as do tipo III (Slice *et al.*, 2005).

## 9. Antropometria

A antropometria é a ciência biológica que quantifica de uma forma simples o tamanho, o peso e as proporções do corpo, medindo o comprimento, a largura e a circunferência e, desta forma, detecta desvios e avalia resultados pré e pós-cirúrgicos e/ou ortodônticos em indivíduos com fendas orofaciais (Farkas, 1994; Padilla *et al.*, 2021).

Este é um método de análise não invasivo, que pode ser direto se for obtido através da medição na própria pessoa, ou indireto quando a medição é feita através de radiografias (cefalometria) ou fotografias (Jacobson, 1995; Weinberg *et al.*, 2006).

O método da recolha dos dados deve ser tido em consideração em casos de comparação entre a medida obtida e os parâmetros referenciados na literatura, uma vez que existe uma pequena variação entre os valores adquiridos de forma direta e indireta (Farkas *et al.*, 2002; Cattoni, 2006).

A antropometria craniofacial tradicional por sua vez é a ciência que procura obter medidas lineares craniofaciais, ângulos e proporções entre pontos de referência escolhidos relacionados às questões de estudos e investigações. Essas medidas podem ser medidas diretamente em indivíduos usando paquímetros, instrumentos medidores de ângulos e fitas métricas (Farkas & Posnick, 1992; Kolar & Salter, 1997, Ferreyro & Arnold, 2021).

Embora a antropometria direta tenha sido reconhecida como uma ferramenta útil no estudo da morfologia craniofacial 3D, esta abordagem de medição, no entanto, tem inúmeras desvantagens. Algumas das limitações incluem a dependência de distâncias, ângulos e índices, que só podem fornecer medidas arredondadas da morfologia tridimensional complexa, a incapacidade de repetir a medição caso as medidas não sejam registadas no momento da consulta, o treino extensivo necessário para aprender técnicas antropométricas adequadas que exigem examinadores altamente qualificados, a recolha dos dados que acaba por ser muito demorada e muitas vezes é mal tolerada por crianças pequenas e pessoas com certas deficiências de desenvolvimento (Moore, 2002; Budai *et al.*, 2003; Weinberg, 2019).

Nas últimas décadas, a evolução da tecnologia possibilitou a inovação de abordagens indiretas na medição antropométrica, onde as medidas são obtidas a partir de imagens capturadas em 2D, 3D ou 4D. Consequentemente, a antropometria indireta permite arquivar dados para posterior análise e avaliação, reduzindo assim o tempo de consulta (Aynechi *et al.*, 2011).

Peyton (1931; 1934) e Peyton e Ritchie (1936) foram os primeiros autores a publicarem artigos sobre a antropometria de tecidos moles em bebês com FOFs. Grandes contribuições para o campo da antropometria direta foram realizadas por Farkas e colaboradores com mais de 120 publicações desde 1964, tornando os seus estudos num dos recursos mais abrangentes e amplamente utilizados para as normas antropométricas craniofaciais tradicionais (Farkas & Cheung, 1981; Farkas *et al.*, 1983; Farkas & Posnick, 1992).

Com o surgimento de sistemas tridimensionais cada vez mais específicos, de custo relativamente baixo e de fácil utilização no mercado, a antropometria craniofacial tradicional está a ser rapidamente substituída (Dindaroğlu *et al.*, 2016).

É importante salientar que as medidas faciais obtidas pela antropometria direta podem ser sistematicamente diferentes daquelas adquiridas indiretamente por imagens 3D ou 4D (uma vez que a antropometria direta geralmente requer contato com a pele, podendo haver deformação dos tecidos flexíveis da face aquando da medição) (Farkas, 1994; Dindaroğlu *et al.*, 2016).

## 10. Morfometria geométrica e análise da forma

O termo “morfometria” surgiu em 1965 a fim de definir os estudos que avaliam, de um modo quantitativo, as variações de forma de organismos em relação a fatores causais (Marcus *et al.*, 1996; Monteiro & Reis, 1999; Bookstein, 1991).

A morfometria geométrica é um subcampo da estatística que experienciou uma grande revolução nas décadas de 80 e 90, através da criação de métodos baseados em coordenadas (*coordinate-based methods*), da descoberta da análise estatística da forma e da inclusão de grelhas de deformação fruto dos avanços tecnológicos (O’Higgins, 2000; Adams *et al.*, 2004a; Slice, 2005).

Esta nova abordagem morfométrica foi designada “geométrica” pois preserva a geometria das configurações dos pontos de referência ao longo da análise e, portanto, permite representar os resultados estatísticos como formas reais (Dryden & Mardia, 1998). Os nomes dados a estes pontos de referência (e respetivas coordenadas) pretendem evidenciar a homologia biológica entre as formas, de maneira que os pontos de referência tenham as “mesmas” localizações em todas as outras formas da amostra (Bookstein, 1991; Bugaighis *et al.*, 2010).

O acesso a computadores com processadores cada vez mais rápidos inaugurou uma nova era de análise de dados, permitindo a exploração e visualização de grandes conjuntos de dados juntamente com testes estatísticos exatos baseados em procedimentos de reamostragem (Courtenay & González-Aguilera, 2020).

Os dados processados pela morfometria geométrica passam a basear-se em coordenadas cartesianas dos pontos de referência (*landmarks*) que se podem definir num plano bidimensional (x, y) ou num espaço tridimensional (x, y, z), preservando assim toda a informação geométrica destes pontos (Slice, 2005).

Há um interesse crescente em aplicar a análise da forma e a morfometria geométrica em humanos, especificamente no estudo das fendas orais (Stauber *et al.*, 2008; Bugaighis *et al.*, 2010; Bejdová *et al.*, 2012; Katsadouris & Halazonetis, 2017).

## 11. Simetria

A simetria facial é vista como uma característica biológica agradável e desejável em rostos humanos. Diz-se que um rosto é simétrico se os pontos de referência do lado esquerdo e do lado direito correspondentes são espelhados em torno de uma linha média (Mardia *et al.*, 2000). Existem, no entanto, várias combinações e relações espaciais possíveis entre as distintas características faciais e grande parte da configuração facial baseia-se na distância relativa entre estas características, como a distância do centro da face a vários pontos de referência de um rosto (Fellous, 1997; Anderson & Wilson, 2005; Brown & Perrett, 1993).

É de notar que a simetria perfeita não existe na natureza e, para Zaidel e Cohen (2005) e outros autores, uma leve assimetria está associada à beleza e harmonia facial, estando igualmente relacionada à expressividade das emoções (Swaddle & Cuthill, 1995; Kowner, 1996). O facto de existirem rostos estéticos com graus variáveis de assimetria e desproporção dificulta a adoção de medidas padrão para a reconstrução cirúrgica em pacientes com assimetrias faciais demarcadas (Stephan *et al.*, 2005). É também importante que a estética facial seja definida e considerada tendo em conta conceitos raciais, regionais e culturais de beleza (Bardach, 1994).

A assimetria facial é uma característica que é apresentada em três dimensões, portanto, comparar medidas lineares entre estruturas pares homólogas é considerado menos informativo do que aplicar a morfometria geométrica, uma vez que medidas lineares semelhantes não significam necessariamente que os pontos de referência em causa sejam simétricos (Shaner *et al.*, 2000; Garrahy, 2002).

Tradicionalmente, a análise antropométrica em imagens 3D envolve a comparação de distâncias entre pontos de referência e essa abordagem tem sido aplicada após a intervenção com o modelador nasoalveolar (Yamada *et al.*, 2003; Simanca *et al.*, 2011), antes do reparo da fenda labial (Schwenzer-Zimmerer *et al.*, 2008a), após o reparo da fenda labial (Hoefert *et al.*, 2010; Bugaighis *et al.*, 2014a), e após a cirurgia da fissura secundária (Devlin *et al.*, 2007; van Loon *et al.*, 2010). Esta abordagem é limitada, pois considera apenas distâncias lineares como indicadores substitutos da forma 3D e requer a colocação manual de cada ponto de referência.

Outras análises recentes utilizam todos os dados faciais disponíveis sobre o "plano de simetria" para caracterizar a assimetria e têm sido aplicadas no estudo da população normal (Hartmann *et al.*, 2007; Djordjevic *et al.*, 2013; Djordjevic *et al.*, 2014; Alqattan *et al.*, 2015), de pacientes após a correção da fenda oral (Singh *et al.*, 2007; Nakamura *et al.*, 2010) e de pacientes antes e após cirurgia de fissura (Hood *et al.*, 2003; Schwenzer-Zimmerer *et al.*, 2008a; Van Loon *et al.*, 2010). Estes últimos estudos exigem a colocação de vários pontos de referência para definir o "plano de simetria". A natureza demorada e fastidiosa de tal análise dificulta a adoção ampla deste método na avaliação dos resultados.

O EDMA (*Euclidean Distance Matrix Analysis*) é outro método utilizado na pesquisa morfológica, que é usado para analisar as formas do indivíduo com base em pontos de referência especiais determinados pelas proeminências anatómicas. McIntyre e Mossey (2002) utilizaram o EDMA para avaliar a assimetria esquelética 2D em pais de crianças com FOFs e o mesmo método foi empregado para avaliar a assimetria facial 3D em indivíduos saudáveis (Ferrario *et al.*, 1995).

Este método compara as diferenças de forma entre os dois lados da face após calcular separadamente todas as razões possíveis das distâncias euclidianas obtidas em cada lado da face. A interpretação dos resultados revela se um lado é maior, menor ou igual em forma, em relação ao outro lado, fornecendo informações sobre a diferença na forma e revela quais os pontos de referência que apresentam maior assimetria (Lele & Richtsmeier, 1991). Em contrapartida, uma das desvantagens deste método é que a configuração geométrica dos dados é perdida.

Uma revisão sistemática da literatura sobre a fiabilidade e aplicação de métodos de imagem facial 3D em bebés e crianças pequenas (em indivíduos de controlo com e sem fendas orofaciais) concluiu que a estereofotogrametria é o método eleito devido à sua capacidade de captação rápida de imagem (em milissegundos), capacidade de armazenamento de dados, alta resolução e a não exposição à radiação ionizante (Brons *et al.*, 2012).

Apesar das várias tentativas de medir a assimetria, ainda existe necessidade de realização de novos estudos que possam encontrar um método mais preciso e rigoroso.

Todos os métodos descritos anteriormente, por definirem toda a superfície facial por apenas alguns pontos de referência, acabam por perder alguns dos dados que podem ser relevantes para o estudo da assimetria.

## 12. Recolha de dados em relação a Fendas Orofaciais

### 12.1 Moldes Faciais - Moldagem Nasoalveolar

O registo tridimensional da superfície dos tecidos moles é um fator importante para a documentação e planeamento terapêutico na cirurgia reconstrutiva da anatomia complexa da face, particularmente na fenda lábio-palatina. Nos últimos 20 anos, a moldagem nasoalveolar pré-cirúrgica tem sido uma parte integrante do protocolo preliminar do tratamento de fendas orofaciais (Aizenbud & Ronen, 2011).

A maioria dos registos tradicionais de tecidos moles, como a fotografia, são bidimensionais (Arnett & Gunson, 2004). No entanto, existe a possibilidade de registar e estudar a superfície facial tridimensionalmente através de modelos faciais em gesso, após impressões em alginato, ou através da digitalização da superfície facial por meio de *scanners* 3D não-invasivos (Ezzat *et al.*, 2007; Ronen & Aizenbud, 2010).

O registo digital da face tem a vantagem de ser *contact free*, mas os *scanners* 3D necessários são muito caros e estão, muitas das vezes, apenas disponíveis em centros de pesquisa especializados. Em contraste, as impressões manuais da face representam um procedimento relativamente fácil e rápido de executar e um custo baixo associado (Ronen & Aizenbud, 2010).

As impressões em alginato são realizadas em bebés com mais de dois meses de idade. Para que as expressões faciais possam ser preservadas, as crianças estão acordadas e não são anestesiadas. Os modelos faciais e os arcos maxilares são medidos e avaliados particularmente na área do defeito da fissura, para avaliar a correlação geométrica entre o arco maxilar e o terço médio da face (da Silveira *et al.*, 2004).

O médico dentista e o cirurgião plástico/maxilofacial comparam os modelos seguintes com os modelos iniciais, antes de planearem uma nova etapa do tratamento e antes que o aparelho seja modificado de acordo com as ditas alterações. O registo do diagnóstico craniofacial e a documentação longitudinal das alterações dos tecidos moles faciais durante o tratamento com moldagem nasoalveolar é importante na análise da estética facial antes e após a cirurgia de reconstrução e têm uma especial importância na

determinação do momento ideal para a intervenção do encerramento labial que é realizada após a conclusão da moldagem, aproximadamente 3 a 6 meses após o nascimento (Aizenbud & Ronen, 2011).

## 12.2 Técnicas de imagiologia bidimensional (2D)

### 12.2.1 Fotografia Digital

Imagens fotográficas padronizadas de alta qualidade são fundamentais para complementar o planeamento de um procedimento cirúrgico, para a documentação do diagnóstico clínico e para clarificar o plano de tratamento ao paciente (Claman *et al.*, 1990). Ademais, a fotografia clínica é importante para a educação científica dos profissionais de saúde, pois as técnicas podem ser mais bem transmitidas e compreendidas quando bem ilustradas (Ettorre *et al.*, 2006). Fotografias juntamente com radiografias e outros relatórios de diagnóstico devem fazer parte dos registos dos pacientes.

A padronização fotográfica é a chave para uma boa fotografia médica, desde o plano de fundo, ampliações, iluminação, até ao posicionamento do paciente. Em grande parte dos casos, os profissionais de saúde não têm o conhecimento ou a habilidade para tirar fotografias biomédicas padronizadas, resultando em imagens cujas comparações antes e após o tratamento não apresentam a precisão das características anatómicas desejável (Ettorre *et al.*, 2006; Hexsel *et al.*, 2017).

No caso das fendas orofaciais é essencial estabelecer uma padronização dos registos fotográficos, dado que a avaliação estética do paciente é um indicador clínico importante na análise das malformações faciais. Estes registos fotográficos podem ainda auxiliar o planeamento no tratamento multidisciplinar do paciente e permitir que os médicos ou especialistas possam comparar resultados (Paiva & André, 2012).

Apesar de estarem cientes das limitações de um protocolo de padronização, a *American Cleft Palate Association* (ACPA) adotou a fotografia como a sua técnica padrão na avaliação de resultados para posterior inclusão na sua base de dados (Daskalogiannakis *et al.*, 2011; Mercado *et al.*, 2011). A vista basal do nariz é a menos padronizada nos casos de fenda devido a dificuldades na definição da ponta nasal (Vegter & Hage, 2000).

A principal desvantagem das fotografias permanece no facto de representar apenas duas dimensões.

### 12.2.2 Cefalometria Postero-Anterior (PA) e de Perfil

Na ortodontia, a radiografia cefalométrica é usada principalmente para descrever a morfologia e o crescimento do esqueleto facial, para prever o crescimento, planejar o tratamento e avaliar os resultados do mesmo (Adams *et al.*, 2004b).

Para isto, os ortodontistas marcam pontos anatômicos específicos em radiografias cefalométricas e medem diversas variáveis lineares e angulares. No entanto, as medidas cefalométricas, como todas as outras medidas, envolvem erros classificados como "erros de projeção" – consequência da radiografia bidimensional da cabeça, que causa uma sombra do objeto tridimensional – e "erros de identificação" (Adams *et al.*, 2004b; Halazonetis, 2005; Papadopoulos, 2005).

Para estudar os padrões esqueléticos dos seus pacientes, ortodontistas e cirurgiões maxilofaciais realizam regularmente análises cefalométricas utilizando telerradiografias PA ou de perfil. Todavia, para indivíduos com anomalias pronunciadas, como no caso das fendas orofaciais, as análises cefalométricas padrão e valores normativos podem não ser os mais adequados (Han *et al.*, 2019).

Meiyappan *et al.* (2015) enfatizaram a importância de coordenar as radiografias de perfil e PA para alcançar um registro da forma craniofacial livre de distorção. Essas radiografias são padronizadas ao orientar os indivíduos ao longo do seu plano horizontal de Frankfurt com recurso a um cefalostato. Uma grande quantidade de pesquisas foi realizada para investigar o desenvolvimento craniofacial normal e anormal em indivíduos com fendas orofaciais utilizando diferentes análises cefalométricas.

Ainda não foi esclarecido de forma conclusiva, como adaptar as análises cefalométricas a situações complexas na região do terço médio da face. Considerando as diferenças morfológicas inerentes aos pacientes com fendas orais, foi proposta a utilização de pontos de referência localizados exteriormente à área afetada. (Han *et al.*, 2019; Lippold *et al.*, 2005; Rasmussen *et al.*, 2020).

Adams *et al.* (2004b), num estudo comparativo entre a cefalometria bidimensional tradicional e uma abordagem tridimensional, verificaram que a maioria das medidas

cefalométricas 2D não eram exatas apesar de algumas medidas serem relativamente próximas da medida física real. A imagem cefalométrica do lado esquerdo era ampliada de 5% a 10%, dependendo da distância entre o foco, o objeto e a radiografia (van der Meij, 1997; Nalçaci *et al.*, 2010).

Concluiu-se que quando uma medida se estende da linha média para um local anatómico mais próximo do plano da radiografia no método 2D, a imprecisão da medida é compensada pela ampliação, resultando num valor mais próximo da medida real. Quando os pontos de referência bilaterais são analisados, a ampliação torna-se na média de ambos os lados (Adams *et al.*, 2004b). Como a análise cefalométrica 2D tradicional geralmente não corrige o erro de ampliação, a maioria dos médicos analisa a telerradiografia de perfil sem ajustar a ampliação que pode variar de 7% a 12% (Adams *et al.*, 2004b; Durão *et al.*, 2014).

A rotação da cabeça dentro do cefalostato é outro erro comum relacionado à captura de radiografias cefalométricas PA. Meloti *et al.* (2014) observaram que uma pequena rotação de cinco graus da cabeça dentro do cefalostato resultava numa reversão evidente do lado em que a assimetria já estava presente. Embora as desvantagens sejam amplamente reconhecidas, a cefalometria PA continua a ser uma ferramenta importante na avaliação da assimetria facial e no planeamento dos tratamentos a efetuar (Xia *et al.*, 2000).

Embora a cefalometria lateral tenha limitações como a ampliação, sobreposição de estruturas e ser uma técnica bidimensional, é utilizada devido à acessibilidade fácil e baixo custo para além de possuir uma baixa dose de radiação para o paciente e relativa precisão (Sarmadi *et al.*, 2018). Atualmente, é sabido que métodos tridimensionais são mais adequados ao diagnóstico de casos com anomalias dentárias e faciais complexas. Para além disto, com a diminuição da exposição à radiação e a redução dos custos futura, a cefalometria 3D pode vir a ser um método alternativo adequado à cefalometria 2D.

A tabela seguinte resume as vantagens, desvantagens e os métodos para quantificar a assimetria relacionada às diferentes técnicas bidimensionais (Tabela 2):

Tabela 2: Técnicas bidimensionais e as suas características na quantificação de assimetrias faciais (Pedersoli *et al.*, 2022).

<b>Tipo de técnica:</b>	<b>Fotografia Digital</b>	<b>Cefalometria PA e de perfil</b>
<b>Vantagens</b>	Útil como técnica auxiliar na análise da assimetria de tecidos moles. Técnica não invasiva.	Um dos primeiros exames a ser realizado no diagnóstico e estudo da assimetria facial. Baixa radiação.
<b>Desvantagens</b>	Representação bidimensional de estruturas tridimensionais.	Ampliação, distorção, sobreposição de estruturas. Representação bidimensional de estruturas tridimensionais.
<b>Métodos para quantificar a assimetria</b>	Cálculo de um índice de assimetria através da comparação de ângulos, distâncias e áreas bilaterais. Cálculo do EDMA.	Cálculo de um índice de assimetria através da comparação de ângulos, distâncias e áreas bilaterais. Análise cefalométrica.

### 12.3. Técnicas de imagiologia tridimensional (3D)

Para o diagnóstico e planeamento do tratamento da assimetria facial, as técnicas e abordagens tridimensionais oferecem informações cada vez mais precisas e completas. As desvantagens e restrições típicas associadas às abordagens bidimensionais, tal como a ampliação, a distorção e a sobreposição de estruturas anatómicas, são consideravelmente reduzidas nas abordagens 3D. Porém, problemas no posicionamento do paciente ou movimentos durante o exame, bem como a distorção das medidas cefalométricas resultantes da assimetria facial são detalhes críticos que só por si não conseguem ser assegurados, quer seja na técnica bidimensional ou na tridimensional (Leung & Leung, 2018; Pinheiro *et al.*, 2019).

O desenvolvimento da tomografia computadorizada (TC), tomografia computadorizada de feixe cónico (CBCT), estereofotogrametria, *scanners* a laser e sensores óticos 3D representam uma nova era no campo do diagnóstico de assimetrias faciais (Kau *et al.*, 2007; Benz *et al.*, 2002; Meyer-Marcotty *et al.*, 2011, Pedersoli *et al.*, 2022). No entanto, é de reforçar que técnicas como a estereofotogrametria, *laser scanners* e sensores óticos 3D requerem um equipamento adequado e um período inicial de treinamento para o seu uso correto (Canova *et al.*, 2021).

#### 12.3.1 Tomografia Axial Computorizada

Com a introdução da tomografia computadorizada (TC) espiral ou helicoidal, observou-se a utilidade clínica da TC tridimensional (3D-CT) para o diagnóstico e planeamento do tratamento cirúrgico de pacientes com anomalias craniofaciais. Com as imagens captadas por esta técnica, pode-se observar os tecidos duros e moles de vários ângulos de uma forma rápida e interativa (Maier *et al.*, 2018).

Tem a vantagem de apresentar os dois lados da face separadamente através de imagens seccionais que nos permitem analisar dados anatómicos com rigor, fornecer uma avaliação precisa do crescimento e medições volumétricas pré e pós-operatórias (Haffner *et al.*, 1999).

O *software* da 3D-CT recentemente desenvolvido permite a reconstrução tridimensional e a medição rigorosa do complexo craniofacial. Estas imagens 3D podem fornecer informações mais precisas e detalhadas para o diagnóstico e planeamento do tratamento da assimetria facial por meio de medições quantitativas e comparação entre os lados direito e esquerdo das estruturas. Essas imagens tridimensionais podem ser facilmente rodadas e visualizadas de qualquer ângulo – função essa que nos permite analisar especificamente as estruturas faciais assimétricas e visualizar claramente estruturas que não podem ser bem documentadas com recurso à cefalometria PA (Akhil *et al.*, 2015).

A 3D-CT na identificação e estudo das assimetrias faciais tem potencial para substituir o método convencional de classificação por meio de cefalogramas, porque permite uma avaliação mais detalhada. No entanto, devemos de ter em atenção o aumento da exposição à radiação dos pacientes que pode ocorrer como resultado destes exames. A redução da dose de radiação deve ser sempre realizada sem comprometer a qualidade de imagem mínima. (Maeda *et al.*, 2006).

A 3D-CT acaba por ser um método invasivo com uma dose de radiação rondando os 1,2 milisievert (mSv), apresenta uma baixa resolução nos tecidos moles e admite a possibilidade da inclusão de artefactos no caso de uma restauração dentária ou de um aparelho ortodôntico estarem presentes, o que acaba por limitar a sua aplicação no estudo facial e dentário dos pacientes (Kau *et al.*, 2005; Cevidanes *et al.*, 2006; Krimmel *et al.*, 2006; Cevidanes *et al.*, 2007).

### **12.3.2 Tomografia Computorizada de Feixe Cónico**

A tomografia computadorizada de feixe cónico, ou em inglês *Cone Beam Computed Tomography (CBCT)*, representa a principal técnica radiográfica tridimensional, já que permite a determinação e a visualização exata dos tecidos duros e moles do paciente. Possibilita a visualização de cortes axiais, sagitais e frontais do objeto de estudo, de forma a obter imagens panorâmicas e cefalométricas e, assim, fazer uma reconstrução tridimensional utilizando estes dados. É relevante para a identificação de desproporções craniofaciais e também pode ser usado para avaliar quaisquer causas de assimetrias craniofaciais durante o crescimento, que também podem surgir de anormalidades de

desenvolvimento envolvendo as suturas craniofaciais e modificações craniofaciais devido a forças de fontes externas, como é o caso das forças ortodônticas (Olivia *et al.*, 2020).

A CBCT tem um tempo de duração de captação de 20 a 40 segundos e produz imagens tridimensionais da região craniofacial muito precisas, com uma proporção de imagem:realidade de 1:1, fundamental para a detecção e avaliação das assimetrias subjacentes (Hassan *et al.*, 2009).

O uso de um feixe cônico otimiza a visualização dos tecidos duros e reduz a radiação disseminada em comparação a uma TC convencional. Foi relatada uma precisão estimada de 0,28 mm para *scanners* de CBCT, aproximadamente cinco a dez vezes maior que a precisão oferecida pela TC convencional (Baumrind, 2001). Por outro lado, a CBCT expõe os pacientes a uma dose maior de radiação e tem um custo acrescido quando comparamos com outras técnicas 2D. Embora existam os mesmos problemas quanto à escolha dos planos e pontos de referência, a grande vantagem advém da reconstrução mais precisa das estruturas anatómicas e da possibilidade de usar pontos da base do crânio como pontos de referência (Pedersoli *et al.*, 2022).

Presumivelmente, o método mais simples de usar e o mais fácil de explicar aos pacientes foi o utilizado por Hwang e colaboradores (2006), que calcula seis “dimensões”, a partir de 12 pontos e 3 planos, que permitem a descrição da assimetria facial comparando medidas lineares e ângulos maxilares e mandibulares esquerdo e direito. Mediante este método, é possível identificar as estruturas maioritariamente envolvidas na desarmonia e assimetria facial dos pacientes.

### **12.3.3 Ressonância Magnética**

A ressonância magnética (RM) é um dos testes mais comumente utilizados em diversos campos da medicina e da cirurgia. Recentemente, vários estudos têm sido feitos para averiguar o potencial da RM em pacientes com disfunção velofaríngea após cirurgia reparadora do palato (Perry *et al.*, 2014; Perry *et al.*, 2018; El Banoby *et al.*, 2020). A causa mais comum de insuficiência velofaríngea é a fenda palatina, incluindo a fenda palatina submucosa, sendo que cerca de 30% dos pacientes submetidos a cirurgias

reparadoras da fenda palatina requerem cirurgias secundárias para tratar esta disfunção (Sell *et al.*, 2015; Hopper *et al.*, 2014).

Diz-se que existe disfunção ou insuficiência da válvula velofaríngea quando há um encerramento incompleto do esfíncter localizado entre a orofaringe e a nasofaringe. Estes indivíduos podem apresentar uma voz hipernasal, emissão de ar nasal, articulação compensatória e perda auditiva resultante de um mau funcionamento da trompa de Eustáquio (Ko, 2018). A natureza complexa e dinâmica da velofaringe torna-a uma área difícil de analisar, especialmente durante a fala. A sua visualização direta, em particular do músculo elevador, tem sido cada vez mais importante na avaliação da fala em pacientes com fendas palatinas.

Os métodos clínicos mais comumente empregados para visualizar a velofaringe são a laringoscopia e a videofluoroscopia, mas ambos são técnicas invasivas e não permitem a visualização dos músculos subjacentes. Em contraste, a RM é uma ferramenta não invasiva que permite visualizar a musculatura subjacente e pode ser facilmente reprodutível (Beer *et al.*, 2004).

A ressonância magnética convencional é limitada ao estudo de estruturas estáticas devido ao tempo necessário demorado para obter imagens com detalhes anatómicos suficientes e porque estruturas em movimento produzem imagens desfocadas. Atualmente, a RM não é considerada um exame de rotina no diagnóstico e tratamento clínico de FOFs. No entanto, vários autores propuseram que a ressonância magnética dinâmica (RM) poderia ser uma ferramenta capaz de atender a muitos dos critérios desejados para uma boa captação imagiológica (como a reprodutibilidade, o facto de ser uma técnica não invasiva e ser adequada à população pediátrica) e os novos desenvolvimentos de engenharia têm mostrado resultados promissores na obtenção de imagens dinâmicas 3D do trato vocal, mas tais métodos ainda não foram aplicados em grandes estudos significativos (Scott *et al.*, 2014; Perry *et al.*, 2014; Sagar & Nimkin, 2015; Fu *et al.*, 2017; Perry *et al.*, 2017).

#### 12.3.4 Laser Scanners

O *Laser Surface Scanning* é uma técnica não invasiva, bem aceite e confiada por ortodontistas, cirurgiões plásticos e maxilofaciais (Kau *et al.*, 2010; Toma *et al.*, 2012). O *scanner a laser* é um *scanner* de tecidos moles e é amplamente utilizado para capturar a morfologia 3D dos tecidos moles faciais, sendo este método clinicamente mais confiável e reprodutível para avaliar a assimetria facial. Deve-se manter a cabeça na sua posição natural durante um tempo total aproximado de 8 segundos. Os *laser scans* direito e esquerdo são obtidos em simultâneo e são posteriormente alinhados com base nas áreas de sobreposição das faces, determinando assim as assimetrias existentes (Djordjevic *et al.*, 2014). Uma das desvantagens prende-se na sua incapacidade de capturar a textura dos tecidos moles, levando a dificuldades na identificação de pontos de referência que dependem da cor facial (Hajeer *et al.*, 2004).

Alguns autores sugeriram que pode não ser o método mais adequado na população pediátrica devido ao tempo de captura relativamente longo, em que devem permanecer estáticos para evitar artefactos resultantes do movimento. A exposição dos olhos aos raios laser também tem levantado questões sobre a segurança quando relacionadas a crianças em crescimento, pelo que os olhos se devem manter fechados durante a aquisição das imagens. (Al-Omari *et al.*, 2005; Devlin *et al.*, 2007; Awarun *et al.*, 2019).

#### 12.3.5 Estereofotogrametria 3D

O estudo de Thalmann-Degen (1944) regista o primeiro uso clínico da estereofotogrametria na pesquisa sobre as alterações que ocorrem na face dos pacientes após tratamentos ortodônticos. Uma revisão sistemática da literatura sobre a aplicação de métodos de captação e registo de imagens faciais tridimensionais em bebés e crianças (com e sem FOFs) concluiu que a estereofotogrametria é o método de escolha eleito no estudo dos tecidos moles da face devido às suas características não invasivas e não ionizantes, captura de imagem rápida em milissegundos, alta resolução e capacidade de arquivamento (Brons *et al.*, 2012).

Desde então, a estereofotogrametria tem vindo a ser cada vez mais utilizada em inúmeros estudos. As inovações recentes na tecnologia de imagiologia tridimensional não

invasiva fornecem ferramentas para a avaliação vasta da anatomia da superfície facial, o que é de particular importância em pacientes com anomalias e deformações orofaciais. Na maioria dos estudos realizados em pacientes com FL/P, a estereofotogrametria tem sido o método de escolha para o registo de dados faciais em 3 dimensões (Bugajghis *et al.*, 2010; van Loon *et al.*, 2011).

A base da estereofotogrametria 3D é a mesma do princípio da visão estereoscópica ou binocular, na qual uma imagem é reconhecida pelo cérebro através dos olhos que estão separados por 50-60 milímetros (percepção espacial). O registo da configuração geométrica 3D da morfologia dos tecidos moles faciais é obtida por duas ou mais câmaras através de conceitos de triangulação – método em que se projetam os pontos e coordenadas no espaço sobre planos de imagens 2D (Figura 4) (Cuypers *et al.*, 2009). A diferença na percepção é interpretada com base nas três coordenadas x, y, z, onde posteriormente, as imagens 2D digitalizadas são processadas e a imagem 3D é reconstruída (Hajeer *et al.*, 2004; Bugajghis *et al.*, 2014b). Com o desenvolvimento mais recente de câmaras 3D portáteis há um incentivo acrescido ao uso da estereofotogrametria em clínicas devido aos custos diminuídos e maior praticabilidade (Ritschl *et al.*, 2018).

Um exemplo de um dispositivo fotográfico estereofotogramétrico é o 3dMD *scanner* que permite a aquisição de dados tridimensionais e é fabricado pela empresa 3dMD & 3Q, nos Estados Unidos da América. Os principais componentes deste scanner são duas unidades modulares contendo seis câmaras, dois pares de câmaras estereoscópicas de geometria digital de alta resolução, um par de câmaras estereoscópicas de textura de alta resolução (2 megapixéis) e um par de projetores estereoscópicos infravermelhos, sincronizados com um sistema de iluminação LED. Este sistema permite a captura de 180 graus (orelha a orelha) do rosto (Figura 5) (Liu *et al.*, 2021).

A estereofotogrametria é uma técnica que tem a capacidade de adquirir imagens de alta qualidade, mas depende de um operador altamente experiente. Apesar de ser mais dispendiosa, oferece mais vantagens e oportunidades do que a fotografia bidimensional convencional, pois permite a quantificação e localização de desvios no desenvolvimento facial normal em idades precoces, permitindo consequentemente a identificação precoce de protocolos de tratamento potencialmente prejudiciais ao desenvolvimento da

morfologia facial normal e que poderão ser posteriormente eliminados mais precocemente (Brons *et al.*, 2019).

Swennen *et al.* (2005) avaliaram a precisão das medidas 3D dos tecidos moles faciais por meio de comparações de dados obtidos na mesma amostra de sujeitos através da tomografia computadorizada 3D e da estereofotogrametria 3D. A medição obtida com a TC-3D mostrou alta precisão, exceto nos pontos de referência da linha do cabelo, sobrancelhas e pálpebras. Por outro lado, a estereofotogrametria 3D mostrou ser um método preciso e confiável, exceto para os pontos de referência ósseos. Porém, uma vez que o laser e a luz não são capazes de penetrar em superfícies excessivamente curvas e refletivas, verifica-se que algumas estruturas como os olhos e os ouvidos podem não se traduzir numa boa imagem.

Posteriormente, para a análise estatística, são criados mapas de distância de cores para a avaliação e melhor percepção visual das variações na morfologia facial de pacientes com FOFs, fornecendo dados qualitativos e quantitativos sobre a assimetria facial (Cassi *et al.*, 2019). Estes mapas são sobrepostos às médias normativas correspondentes aos valores normais por idade e são quantificados em termos de distância média e desvio padrão para o rosto e as suas regiões: nariz, cavidade oral, mento, testa e bochechas.

Para obter estes mapas codificados por cores, a imagem original da face do paciente, já reconstruída digitalmente, é refletida em torno de um plano arbitrário externo à própria face ou interno. Sequencialmente, as duas imagens (a original e a refletida) são sobrepostas, geralmente minimizando a sua distância através de algoritmos específicos. Diferentes cores apresentam, de uma forma imediata e de fácil compreensão, as distâncias residuais (que se traduzem nos graus de assimetria) entre os inúmeros pontos que compõem as imagens digitais. A natureza demorada e tediosa da colocação de vários pontos de referência para definir o plano de simetria, dificulta a ampla adoção desta técnica (Cassi *et al.*, 2019).

Os resultados são exibidos visualmente através de softwares próprios. Uma imagem codificada por cores exhibe as diferenças subjetivas entre as duas superfícies (Figura 6) enquanto que o histograma apresenta as diferenças estatísticas descritivas (objetivas) em milímetros (Figura 7).

A tabela seguinte resume as vantagens, desvantagens e os métodos para quantificar a assimetria relacionada às diferentes técnicas tridimensionais (Tabela 3):

Tabela 3: Técnicas tridimensionais e as suas características na quantificação de assimetrias faciais (Pedersoli *et al.*, 2022).

<b>Tipo de técnica:</b>	<b>3D-CT</b>	<b>CBCT</b>	<b>Laser scanners</b>	<b>Estereofotogrametria</b>
<b>Vantagens</b>	Imagens seccionais de ambos os lados da face separadamente. Dados anatómicos rigorosos. Permite uma avaliação precisa do crescimento.	Representação tridimensional das estruturas. Precisão das medições. Não existe sobreposição de estruturas.	Alta resolução de imagem e qualidade realista. Existência de <i>scanners</i> a custos baixos. Não existe exposição a radiação ionizante.	Recriação da superfície da face realista e precisa. Fácil de configurar. Não existe exposição a radiação ionizante, podendo ser usado em bebés e crianças mais pequenas.
<b>Desvantagens</b>	Dose de radiação ionizante elevada (1,2mSv). Baixa resolução nos tecidos moles. Admite a possibilidade da inclusão de artefactos.	Dose de radiação ionizante elevada (0,18mSv). Método mais dispendioso. Presença de artefactos.	Tempo de duração de captação longo (8 segundos). Exige que o paciente não faça movimentos. Apenas dos tecidos moles.	Exige um período de treino inicial. Equipamento caro. Algumas estruturas não conseguem ser bem captadas; erros de ampliação. Trabalho tedioso no mapeamento de superfícies.
<b>Métodos para quantificar a assimetria</b>	Cálculo de um índice de assimetria através da comparação de ângulos, distâncias e volumes bilaterais. Representação do grau de assimetria facial como um valor numérico.	Cálculo de um índice de assimetria através da comparação de ângulos, distâncias e volumes bilaterais. Criação de um mapa de distâncias codificado por cores. Análise cefalométrica 3D.	Cálculo de um índice ou um vetor de assimetria através da comparação de ângulos, distâncias e volumes bilaterais. Criação de um mapa de distâncias codificado por cores.	Cálculo de um índice de assimetria através da comparação de ângulos, distâncias e volumes bilaterais. Criação de um mapa de distâncias codificado por cores. Comparação entre a configuração original do paciente e a imagem simétrica.

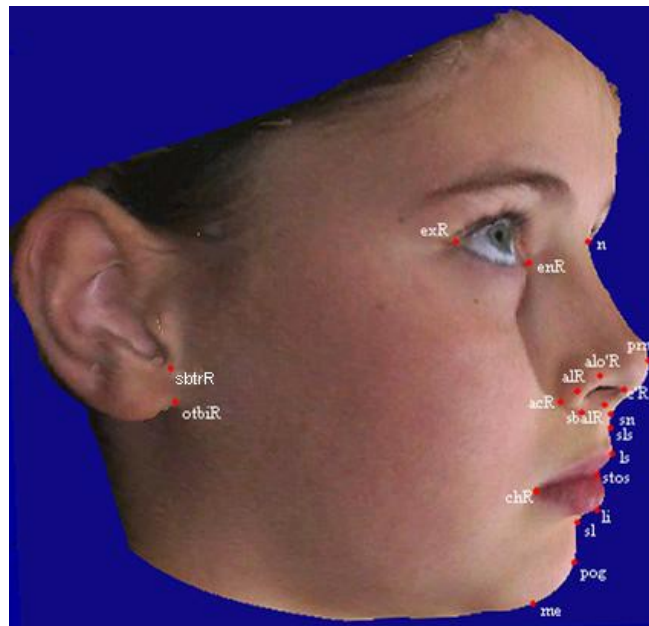


Figura 4: Pontos de referência em tecidos moles digitalizados de um scan estereofotogramétrico realizado numa criança (cedida gentilmente pela Prof.<sup>a</sup> Doutora Iman Bugaighis).



Figura 5: Uma criança sentada na postura recomendada em frente ao *scanner* 3dMD, pronta para captura de imagem (cedida gentilmente pela Prof.<sup>a</sup> Doutora Iman Bugaighis).

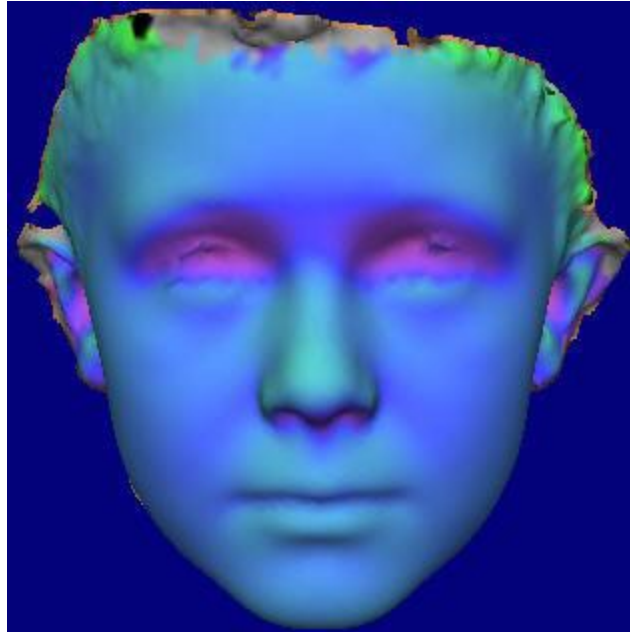


Figura 6: Imagem codificada por cores exibindo diferenças subjetivas entre os modelos médios 3D de FP e de controlo (*match-control*). A cor verde está associada a superfícies retruídas do modelo com FP em comparação com o modelo de referência. A cor azul indica que não existem diferenças entre as duas superfícies e o vermelho refere-se às superfícies protruídas do modelo com FP. (Bugajis *et al.*, 2014c).

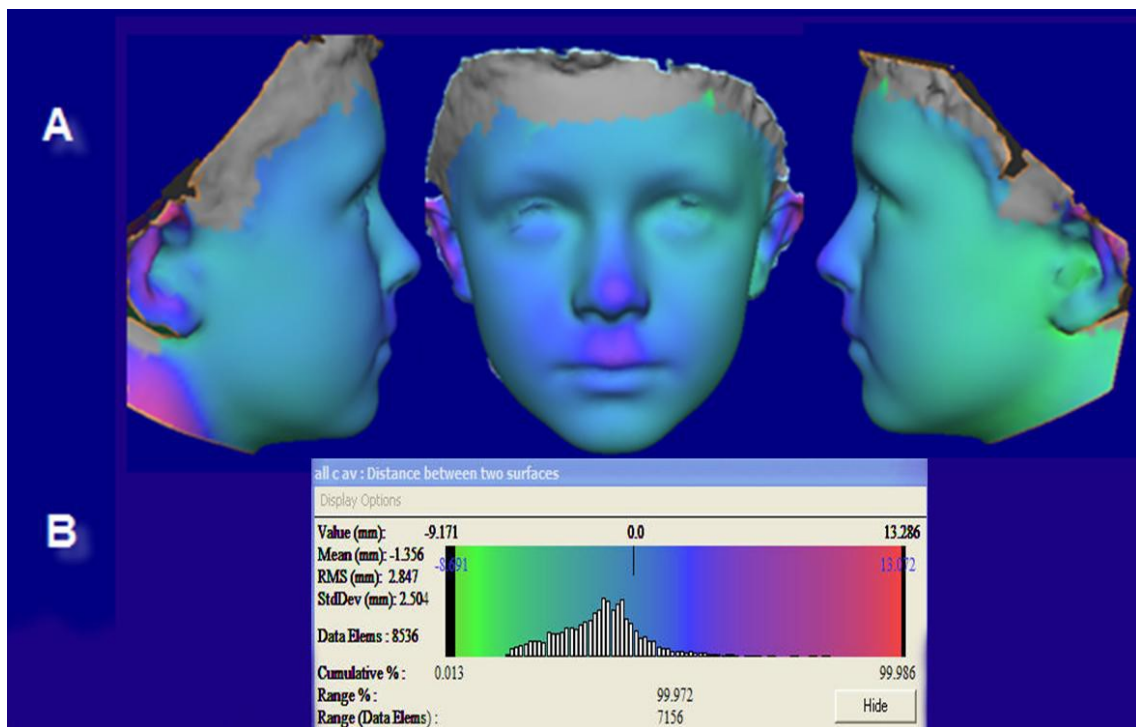


Figura 7: Imagem codificada por cores (A) de um modelo médio 3D de FLPU sobreposta a um modelo 3D médio de controlo (*match-control*); O histograma (B) mostra as diferenças entre as imagens codificadas por cores. A cor vermelha representa as áreas onde a face FLPU é protrusiva, verde retrusiva e o azul indica que não há diferenças. (Bugajis *et al.*, 2014c).

#### 12.4 Técnicas de imagiologia quadridimensional (4D)

Vários estudos foram realizados usando imagens 3D de faces estáticas em repouso e em expressões faciais máximas usando *laser scanners* (Schwenzer-Zimmerer *et al.*, 2008b; Djordjevic *et al.*, 2014) e estereofotogrametria (Trotman *et al.*, 2007; Meyer-Marcotty *et al.*, 2010; Bell *et al.*, 2014; Patel *et al.*, 2015). No entanto, é importante avaliar a dinâmica dos movimentos faciais uma vez que os rostos humanos não são estáticos. Isto requer que as expressões faciais sejam registadas em tempo real a 4 dimensões (4D) para estudar características morfológicas em vários intervalos de tempo diferentes. A captura tridimensional estática dos movimentos faciais não regista tais características e, portanto, não permite a análise da dinâmica dos movimentos faciais durante as expressões faciais.

Gattani *et al.*, (2020) utilizaram uma aplicação inovadora de uma malha facial genérica configurada em imagens 4D num estudo da avaliação da assimetria facial. Utilizaram o sistema de imagem Di4D que captura a expressão máxima do sorriso a uma velocidade de 60 *frames*/segundo. O sorriso máximo leva à volta de 3 segundos a ser registado, o que gera 180 imagens faciais em 3D. O sistema de imagem é baseado na estereofotogrametria passiva que permite a identificação automática de pontos de referência faciais ao longo da sequência dos *frames* de expressão facial.

Ainda existem poucos estudos registados na literatura sobre a imagiologia a 4 dimensões em pacientes com fendas orofaciais (Trotman *et al.*, 2005; Trotman *et al.*, 2011; Trotman *et al.*, 2013; Hallac *et al.*, 2017) mas Hallac e colaboradores (2017) verificaram através de imagens obtidas por estereofotogrametria 4D que os indivíduos com FOFs não só têm a assimetria facial amplificada durante as expressões, como também a forma da trajetória do movimento durante a expressão, mesmo após ter sido feita a reconstrução muscular durante o reparo labial, é mais assimétrica comparativamente a indivíduos sem fissuras orais. No entanto, a avaliação foi limitada a apenas 13 pontos de referência faciais.

### III – CONCLUSÃO

Apesar dos avanços tecnológicos e imagiológicos no estudo das fendas orofaciais, ainda existe a necessidade de criar uma nomenclatura universal de classificação das fendas orofaciais e de standardizar um protocolo para o diagnóstico e elaboração de um plano de tratamento que seja rigoroso e reprodutível, a fim de melhorar a comunicação entre profissionais de saúde e permitir a comparação de dados científicos universalmente.

O tratamento de indivíduos com FOFs envolve sempre uma equipa multidisciplinar na qual o médico dentista possui um papel importante. Desde as impressões no recém-nascido, confecção dos dispositivos de moldagem nasoalveolar, ortodontia pré-cirúrgica, expansão do maxilar e colocação de implantes; o médico dentista está responsável por reabilitar toda a cavidade oral destes pacientes, proporcionando-lhes uma melhor qualidade de vida.

O exame clínico intraoral e extraoral representam o primeiro passo fundamental no diagnóstico da assimetria facial. De entre as técnicas bidimensionais, o cefalograma PA e de perfil representam o exame de eleição na avaliação e quantificação da assimetria facial enquanto que a fotografia digital, só por si, não apresenta grande precisão no estudo das fendas orais. No entanto não podemos desprezar esta técnica pois representa um método auxiliar fácil de utilizar e, portanto, muitos médicos recorrem a esta técnica como forma de complementar uma outra técnica mais detalhada. Ambos os métodos tendem a ser frequentemente utilizados devido à sua praticabilidade e custo reduzido, mas estão limitadas a representar somente duas dimensões.

As técnicas tridimensionais, representam técnicas mais precisas e detalhadas, que embora exijam mais experiência e um tempo de treinamento, fornecem dados mais próximos à realidade. São os métodos mais rigorosos no estudo da assimetria facial uma vez que calculam um índice de assimetria através da comparação de ângulos, distâncias e áreas ou volumes bilaterais baseados num número específico de pontos de referência. A criação de mapas de distância codificado por cores vem a simplificar visualmente os resultados obtidos através de métodos como a estereofotogrametria e os *scanners* a laser,

abrindo uma porta de comunicação com os pacientes que por vezes têm dificuldade em entender um diagnóstico ou plano de tratamento.

As técnicas imagiológicas 4D permitem registar a dinâmica dos movimentos musculares faciais, revelando o mecanismo de assimetria da expressão facial durante o sorriso máximo. Representam os métodos mais recentes no estudo da assimetria facial, pelo que ainda existem poucos estudos em fendas orofaciais que incluam esta técnica. Com o eventual avanço e aprimoramento destes métodos, poderão vir a ser empregados em futuras pesquisas, fornecendo uma nova visão sobre as diferenças no movimento facial entre indivíduos com e sem fendas orofaciais e auxiliar todo o procedimento de reabilitação nestes pacientes.

#### IV – BIBLIOGRAFIA

- Adams, D. C., Rohlf, F. J. & Slice, D. E. (2004a). Geometric morphometrics: Ten years of progress following the ‘revolution’. *Italian Journal of Zoology*, 71:1, 5-16. <https://doi.org/10.1080/11250000409356545>
- Adams, G. L., Gansky, S. A., Miller, A. J., Harrell, W. E., Jr, & Hatcher, D. C. (2004b). Comparison between traditional 2-dimensional cephalometry and a 3-dimensional approach on human dry skulls. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 126(4), 397–409. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2004.03.023>
- Aizenbud, D., & Ronen, J. (2011). Facial casts (moulage) of infants with cleft defects during nasoalveolar molding. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 69(3), 935–938. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2010.05.045>
- Akhil, G., Senthil Kumar, K. P., Raja, S., & Janardhanan, K. (2015). Three-dimensional assessment of facial asymmetry: A systematic review. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 7, 433–437. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.163491>
- Allori, A. C., Mulliken, J. B., Meara, J. G., Shusterman, S., & Marcus, J. R. (2017). Classification of Cleft Lip/Palate: Then and Now. *The Cleft palate-craniofacial journal*, 54(2), 175–188. <https://doi.org/10.1597/14-080>
- Al-Omari, I., Millett, D. T., & Ayoub, A. F. (2005). Methods of assessment of cleft-related facial deformity: a review. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 42(2), 145–156. <https://doi.org/10.1597/02-149.1>
- Alqattan, M., Djordjevic, J., Zhurov, A. I., & Richmond, S. (2015). Comparison between landmark and surface-based three-dimensional analyses of facial asymmetry in adults. *European journal of orthodontics*, 37(1), 1–12. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjt075>
- Anderson, N. D., & Wilson, H. R. (2005). The nature of synthetic face adaptation. *Vision research*, 45(14), 1815–1828. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2005.01.012>

- Arnett, G. W., & Gunson, M. J. (2004). Facial planning for orthodontists and oral surgeons. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, *126*(3), 290–295. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2004.06.006>
- Awarun, B., Blok, J., Pauwels, R., Politis, C., & Jacobs, R. (2019). Three-dimensional imaging methods to quantify soft and hard tissues change after cleft-related treatment during growth in patients with cleft lip and/or cleft palate: a systematic review. *Dento maxillo facial radiology*, *48*(2), 20180084. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20180084>
- Aynechi, N., Larson, B. E., Leon-Salazar, V., & Beiraghi, S. (2011). Accuracy and precision of a 3D anthropometric facial analysis with and without landmark labeling before image acquisition. *The Angle orthodontist*, *81*(2), 245–252. <https://doi.org/10.2319/041810-210.1>
- Bardach, J. (1994). Anthropometry in cleft lip and palate research. In L. G. Farkas (Ed.), *Anthropometry of the head and face* (pp. 113-124). Raven press.
- Baumrind, S. (2001). Integrated three-dimensional craniofacial mapping: Background, principles, and perspectives. *Seminars in Orthodontics*, *7*(4) 223-232. <https://doi.org/10.1053/sodo.2001.25424>
- Beer, A., Hellerhoff, P., Zimmermann, A., Mady, K., Sader, R., Rummeny, E., & Hannig, C. (2004). Dynamic near-real-time magnetic resonance imaging for analyzing the velopharyngeal closure in comparison with videofluoroscopy. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *20*(5), 791–797. <https://doi.org/10.1002/jmri.20197>
- Beiraghi, S., Foroud, T., Diouhy, S., Bixler, D., Conneally, P. M., Delozier-Blanchet, D., & Hodes, M. E. (1994). Possible localization of a major gene for cleft lip and palate to 4q. *Clinical Genetics*, *46*(3), 255–256. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1994.tb04236.x>
- Bejdová, S., Krajiček, V., Peterka, M., Trefný, P., & Velemínská, J. (2012). Variability in palatal shape and size in patients with bilateral complete cleft lip and palate assessed using dense surface model construction and 3D geometric morphometrics. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, *40*(3), 201–208. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2011.04.013>

- Bell, A., Lo, T. W., Brown, D., Bowman, A. W., Siebert, J. P., Simmons, D. R., Millett, D. T., & Ayoub, A. F. (2014). Three-dimensional assessment of facial appearance following surgical repair of unilateral cleft lip and palate. *The Cleft palate-craniofacial journal*, 51(4), 462–471. <https://doi.org/10.1597/12-140>
- Bellis, T. H., & Wohlgemuth, B. (1999). The incidence of cleft lip and palate deformities in the south-east of Scotland (1971-1990). *British Journal Of Orthodontics*, 26(2), 121–125. <https://doi.org/10.1093/ortho/26.2.121>
- Bender, P. L. (2000). Genetics of cleft lip and palate. *Journal Of Pediatric Nursing*, 15(4), 242–249. <https://doi.org/10.1053/jpdn.2000.8148>
- Benz, M., Laboureux, X., Maier, T., Nkenke, E., Seeger, S., Neukam, F., & Häusler, G. (2002). The Symmetry of Faces. *Proceedings of Vision, Modeling and Visualization*. 43-50.
- Berkowitz, S. (2006). Complete bilateral cleft lip and palate. In S. Berkowitz (Ed.), *Cleft lip and palate diagnosis and management* (pp. 99-191). Springer-Verlag.
- Berry, L. A., Witt, P. D., Marsh, J. L., Pilgram, T. K., & Eder, R. A. (1997). Personality attributions based on speech samples of children with repaired cleft palates. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 34(5), 385–389. [https://doi.org/10.1597/1545-1569\\_1997\\_034\\_0385\\_paboss\\_2.3.co\\_2](https://doi.org/10.1597/1545-1569_1997_034_0385_paboss_2.3.co_2)
- Bishara, S. E. (2002). Facial and dental relationships in individuals with cleft lip and/or palate. *Oral And Maxillofacial Surgery Clinics Of North America*, 14(4), 411–424.
- Bitgood, M. J., & McMahon, A. P. (1995). Hedgehog and Bmp genes are coexpressed at many diverse sites of cell-cell interaction in the mouse embryo. *Developmental Biology*, 172(1), 126–138. <https://doi.org/10.1006/dbio.1995.0010>
- Bookstein, F. L. (1997). *Morphometric tools for landmark Data – Geometry and Biology*. Cambridge University Press.
- Bookstein, F. L., Grayson, B., Cutting, C. B., Kim, H. C., & McCarthy, J. G. (1991). Landmarks in three dimensions: reconstruction from cephalograms versus direct

- observation. *American Journal Of Orthodontics And Dentofacial Orthopedics*, 100(2), 133–140. [https://doi.org/10.1016/S0889-5406\(05\)81520-3](https://doi.org/10.1016/S0889-5406(05)81520-3)
- Brons, S., Meulstee, J. W., Loonen, T., Nada, R. M., Kuijpers, M., Bronkhorst, E. M., Bergé, S. J., Maal, T., & Kuijpers-Jagtman, A. M. (2019). Three-dimensional facial development of children with unilateral cleft lip and palate during the first year of life in comparison with normative average faces. *PeerJ*, 7, e7302. <https://doi.org/10.7717/peerj.7302>
- Brons, S., van Beusichem, M. E., Bronkhorst, E. M., Draaisma, J., Bergé, S. J., Maal, T. J., & Kuijpers-Jagtman, A. M. (2012). Methods to quantify soft-tissue based facial growth and treatment outcomes in children: a systematic review. *PloS one*, 7(8), e41898. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041898>
- Brown, E., & Perrett, D. I. (1993). What gives a face its gender?. *Perception*, 22(7), 829–840. <https://doi.org/10.1068/p220829>
- Budai, M., Farkas, L. G., Tompson, B., Katic, M., & Forrest, C. R. (2003). Relation between anthropometric and cephalometric measurements and proportions of the face of healthy young white adult men and women. *The Journal Of Craniofacial Surgery*, 14(2), 154–163. <https://doi.org/10.1097/00001665-200303000-00004>
- Bugaighis, I., Mattick, C. R., Tiddeman, B., & Hobson, R. (2014a). 3D asymmetry of operated children with oral clefts. *Orthodontics & Craniofacial Research*, 17(1), 27–37. <https://doi.org/10.1111/ocr.12026>
- Bugaighis, I., Mattick, C. R., Tiddeman, B., & Hobson, R. (2014b). 3D facial morphometry in children with oral clefts. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 51(4), 452–461. <https://doi.org/10.1597/12-217>
- Bugaighis, I., O'Higgins, P., Tiddeman, B., Mattick, C., Ben Ali, O., & Hobson, R. (2010). Three-dimensional geometric morphometrics applied to the study of children with cleft lip and/or palate from the North East of England. *European Journal Of Orthodontics*, 32(5), 514–521. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjp140>
- Bugaighis, I., Tiddeman, B., Mattick, C. R., & Hobson, R. (2014c). 3D comparison of average faces in subjects with oral clefts. *European Journal Of Orthodontics*, 36(4), 365–372.

<https://doi.org/10.1093/ejo/cjs060>

- Canova, F., Giorgio, O., Beretta, M., & Dalessandri, D. (2021). Digital (R)Evolution: Open-Source Softwares for Orthodontics. *Journal of Applied Sciences*, 11(13), 6033. <https://doi.org/10.3390/app11136033>
- Cassi, D., Battistoni, G., Magnifico, M., Di Blasio, C., Pedrazzi, G., & Di Blasio, A. (2019). Three-dimensional evaluation of facial asymmetry in patients with hemifacial microsomia using stereophotogrammetry. *Journal Of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 47(1), 179–184. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.11.011>
- Cattoni, D. M. (2006). O uso do paquímetro na avaliação da morfologia orofacial. *Revista da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia*, 11(1), 52-58.
- Cevidanes, L. H., Bailey, L. J., Tucker, S. F., Styner, M. A., Mol, A., Phillips, C. L., Proffit, W. R., & Turvey, T. (2007). Three-dimensional cone-beam computed tomography for assessment of mandibular changes after orthognathic surgery. *American Journal Of Orthodontics And Dentofacial Orthopedics*, 131(1), 44–50. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2005.03.029>
- Cevidanes, L. H., Styner, M. A., & Proffit, W. R. (2006). Image analysis and superimposition of 3-dimensional cone-beam computed tomography models. *American Journal Of Orthodontics And Dentofacial Orthopedics*, 129(5), 611–618. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2005.12.008>
- Chong, S. S., Cheah, F. S., & Jabs, E. W. (2002). Genes Implicated in Lip and Palate Development. In D. Wyszynski (Ed.), *Cleft Lip and Palate: from origin to treatment*. Oxford University Press.
- Chowdri, N. A., Darzi, M. A., & Ashraf, M. M. (1990). A comparative study of surgical results with rotation-advancement and triangular flap techniques in unilateral cleft lip. *British Journal Of Plastic Surgery*, 43(5), 551–556. [https://doi.org/10.1016/0007-1226\(90\)90119-k](https://doi.org/10.1016/0007-1226(90)90119-k)
- Christensen, K., & Fogh-Andersen, P. (1994). Etiological subgroups in non-syndromic isolated cleft palate. A genetic-epidemiological study of 52 Danish birth

- cohorts. *Clinical Genetics*, 46(5), 329–335. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1994.tb04173.x>
- Claman, L., Patton, D., & Rashid, R. (1990). Standardized portrait photography for dental patients. *American Journal Of Orthodontics And Dentofacial Orthopedics*, 98(3), 197–205. [https://doi.org/10.1016/S0889-5406\(05\)81596-3](https://doi.org/10.1016/S0889-5406(05)81596-3)
- Clark, J. D., Mossey, P. A., Sharp, L., & Little, J. (2003). Socioeconomic status and orofacial clefts in Scotland, 1989 to 1998. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 40(5), 481–485. [https://doi.org/10.1597/1545-1569\\_2003\\_040\\_0481\\_ssaoci\\_2.0.co\\_2](https://doi.org/10.1597/1545-1569_2003_040_0481_ssaoci_2.0.co_2)
- Courtenay, L., & González-Aguilera, D. (2020). Geometric Morphometric Data Augmentation Using Generative Computational Learning Algorithms. *Applied Sciences*, 10(24), 9133. <https://doi.org/10.3390/app10249133>
- Cuypers, W., Van Gestel, N., Voet, A., Kruth, J., Mingneau, J., Bleys, P. (2009). Optical measurement techniques for mobile and large-scale dimensional metrology. *Optics and Lasers in Engineering*, 47(3–4), 292–300. <https://doi.org/10.1016/j.optlaseng.2008.03.013>
- Czeizel, A. E., & Dudás, I. (1992). Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *The New England Journal Of Medicine*, 327(26), 1832–1835. <https://doi.org/10.1056/NEJM199212243272602>
- Da Silveira, A. C., Martinez, O., Da Silveira, D., Daw, J. L., Jr, & Cohen, M. (2004). Three-dimensional technology for documentation and record keeping for patients with facial clefts. *Clinics in Plastic Surgery*, 31(2), 141–148. [https://doi.org/10.1016/S0094-1298\(03\)00139-1](https://doi.org/10.1016/S0094-1298(03)00139-1)
- Daskalogiannakis, J., Mercado, A., Russell, K., Hathaway, R., Dugas, G., Long, R. E., Jr, Cohen, M., Semb, G., & Shaw, W. (2011). The Americleft study: an inter-center study of treatment outcomes for patients with unilateral cleft lip and palate part 3. Analysis of craniofacial form. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 48(3), 252–258. <https://doi.org/10.1597/09-185.1>

- Davis, J. & Ritchie, H. (1922). Classification of congenital clefts of the lip and palate. *Journal of the American Medical Association*, 79(16), 1323-1327. <https://doi.org/10.1001/jama.1922.02640160043014>
- Davis, S. D., Nelson, T., & Shepard, T. H. (1970). Teratogenicity of vitamin B6 deficiency: omphalocele, skeletal and neural defects, and splenic hypoplasia. *Science*, 169(3952), 1329–1330. <https://doi.org/10.1126/science.169.3952.1329>
- Derijcke, A., Eerens, A., & Carels, C. (1996). The incidence of oral clefts: a review. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 34(6), 488–494. [https://doi.org/10.1016/s0266-4356\(96\)90242-9](https://doi.org/10.1016/s0266-4356(96)90242-9)
- Devlin, M. F., Ray, A., Raine, P., Bowman, A., & Ayoub, A. F. (2007). Facial symmetry in unilateral cleft lip and palate following alar base augmentation with bone graft: a three-dimensional assessment. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 44(4), 391–395. <https://doi.org/10.1597/06-179.1>
- Dindaroğlu, F., Kutlu, P., Duran, G. S., Görgülü, S., & Aslan, E. (2016). Accuracy and reliability of 3D stereophotogrammetry: A comparison to direct anthropometry and 2D photogrammetry. *The Angle Orthodontist*, 86(3), 487–494. <https://doi.org/10.2319/041415-244.1>
- 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>
- Djordjevic, J., Pirttiniemi, P., Harila, V., Heikkinen, T., Toma, A. M., Zhurov, A. I., & Richmond, S. (2013). Three-dimensional longitudinal assessment of facial symmetry in adolescents. *European Journal of Orthodontics*, 35(2), 143–151. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjr006>
- Djordjevic, J., Toma, A. M., Zhurov, A. I., & Richmond, S. (2014). Three-dimensional quantification of facial symmetry in adolescents using laser surface scanning. *European Journal of Orthodontics*, 36(2), 125–132. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjr091>

- Dostal, M., & Schubert, J. (1990). Further studies on protective effects of vitamins in cyclophosphamide-induced cleft palate. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 19(5), 308–311. [https://doi.org/10.1016/s0901-5027\(05\)80427-8](https://doi.org/10.1016/s0901-5027(05)80427-8)
- Dryden, I. L., & Mardia, K. V. (1998). *Statistical Analysis of Shape*. John Wiley & Sons.
- Durão, A., Bolstad, N., Pittayapat, P., Lambrichts, I., Ferreira, A., & Jacobs, R. (2014). Accuracy and reliability of 2D cephalometric analysis in orthodontics. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 55(3), 135-141. <https://doi.org/10.1016/j.rpemd.2014.05.003>
- El Banoby, T., Hamza, F., Elshamy, M., Ali, A., & Abdelmonem, A. (2020). Role of static MRI in assessment of velopharyngeal insufficiency. *Pan Arab Journal of Rhinology*, 10(1), 21. [https://doi.org/10.4103/pajr.pajr\\_5\\_19](https://doi.org/10.4103/pajr.pajr_5_19)
- Ettorre, G., Weber, M., Schaaf, H., Lowry, J. C., Mommaerts, M. Y., & Howaldt, H. P. (2006). Standards for digital photography in cranio-maxillo-facial surgery - Part I: Basic views and guidelines. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 34(2), 65–73. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2005.11.002>
- EUROCAT (1997). Fifteen years of surveillance of congenital anomalies in Europe 1980-1994: *European Registration of Congenital Anomalies Working Group*.
- Ezzat, C. F., Chavarria, C., Teichgraeber, J. F., Chen, J. W., Stratmann, R. G., Gateno, J., & Xia, J. J. (2007). Presurgical nasoalveolar molding therapy for the treatment of unilateral cleft lip and palate: a preliminary study. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 44(1), 8–12. <https://doi.org/10.1597/06-009>
- Farkas, L. G. (1994). Sources of error in anthropometry and anthroposcopy. In L. G. Farkas (Ed.), *Anthropometry of the Head and Face* (pp. 57-71). Raven Press.
- Farkas, L. G., & Cheung, G. (1981). Facial asymmetry in healthy North American Caucasians. An anthropometrical study. *The Angle Orthodontist*, 51(1), 70–77.
- Farkas, L. G., & Posnick, J. C. (1992). Growth and development of regional units in the head and face based on anthropometric measurements. *The Cleft Palate-Craniofacial*

- Journal*, 29(4), 301–302. [https://doi.org/10.1597/1545-1569\\_1992\\_029\\_0301\\_gadoru\\_2.3.co\\_2](https://doi.org/10.1597/1545-1569_1992_029_0301_gadoru_2.3.co_2)
- Farkas, L. G., Hajnis, K., & Posnick, J. C. (1993). Anthropometric and anthroposcopic findings of the nasal and facial region in cleft patients before and after primary lip and palate repair. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 30(1), 1–12. [https://doi.org/10.1597/1545-1569\\_1993\\_030\\_0001\\_aaafot\\_2.3.co\\_2](https://doi.org/10.1597/1545-1569_1993_030_0001_aaafot_2.3.co_2)
- Farkas, L. G., Hreczko, T. A., & Deutsch, C. K. (1983). Objective assessment of standard nostril types--a morphometric study. *Annals of Plastic Surgery*, 11(5), 381–389.
- Farkas, L. G., Tompson, B. D., Katic, M. J., & Forrest, C. R. (2002). Differences between direct (anthropometric) and indirect (cephalometric) measurements of the skull. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 13(1), 105–110. <https://doi.org/10.1097/00001665-200201000-00024>
- Fell, M., Dack, K., Chummun, S., Sandy, J., Wren, Y., & Lewis, S. (2022). Maternal Cigarette Smoking and Cleft Lip and Palate: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 59(9), 1185–1200. <https://doi.org/10.1177/10556656211040015>
- Fellous, J. (1997). Gender discrimination and prediction on the basis of facial metric information. *Vision Research*, 37(14), 1961-1973. [https://doi.org/10.1016/S0042-6989\(97\)00010-2](https://doi.org/10.1016/S0042-6989(97)00010-2)
- Ferguson, M. W. (1981). Developmental mechanisms in normal and abnormal palate formation with particular reference to the aetiology, pathogenesis and prevention of cleft palate. *British Journal of Orthodontics*, 8(3), 115–137. <https://doi.org/10.1179/bjo.8.3.115>
- Ferrario, V. F., Sforza, C., Miani, A., Jr, & Serrao, G. (1995). A three-dimensional evaluation of human facial asymmetry. *Journal of Anatomy*, 186, 103–110.
- Finkelstein, M. W. (2001). Growth and development. In S. E. Bishara (Ed.), *Textbook of Orthodontics* (pp.2-24). W.B. Saunders.

- Fogh-Andersen, P. (1942). *Inheritance of hare lip and cleft palate: contribution to the elucidation of the etiology of the congenital clefts of the face*. Nyt Nordisk Forlag-Arnold Busck.
- Fu, M., Barlaz, M., Holtrop, J., Perry, J., Kuehn, D., Shosted, R., Liang, Z., & Sutton, B. (2017). High-frame-rate full-vocal-tract 3D dynamic speech imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 77(4), 1619–1629. <https://doi.org/10.1002/mrm.26248>
- Galante, J. M., Costa, B., de Carvalho Carrara, C. F., & Gomide, M. R. (2005). Prevalence of enamel hypoplasia in deciduous canines of patients with complete cleft lip and palate. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 42(6), 675–678. <https://doi.org/10.1597/04-068r.1>
- Garrahy, A. (2002). Three-dimensional assessment of dentofacial deformity in children with oral clefts (PhD thesis), University of Glasgow.
- Gattani, S., Ju, X., Gillgrass, T., Bell, A., & Ayoub, A. (2020). An Innovative Assessment of the Dynamics of Facial Movements in Surgically Managed Unilateral Cleft Lip and Palate Using 4D Imaging. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 57(9), 1125–1133. <https://doi.org/10.1177/1055665620924871>
- Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019). Institute for Health Metrics and Evaluation. Findings from the Global Burden of Disease Study 2019. Available at: [https://www.healthdata.org/results/gbd\\_summaries/2019/orofacial-clefts-level-4-cause](https://www.healthdata.org/results/gbd_summaries/2019/orofacial-clefts-level-4-cause). Accessed March 28, 2022.
- Grayson, B. H., & Maull, D. (2004). Nasoalveolar molding for infants born with clefts of the lip, alveolus, and palate. *Clinics in Plastic Surgery*, 31(2), 149–vii. [https://doi.org/10.1016/S0094-1298\(03\)00140-8](https://doi.org/10.1016/S0094-1298(03)00140-8)
- Griffith, C. M., & Hay, E. D. (1992). Epithelial-mesenchymal transformation during palatal fusion: carboxyfluorescein traces cells at light and electron microscopic levels. *Development*, 116(4), 1087-1099. <https://doi.org/10.1242/dev.116.4.1087>
- Grindley, J. C., Davidson, D. R., & Hill, R. E. (1995). The role of Pax-6 in eye and nasal development. *Development*, 121(5), 1433–1442. <https://doi.org/10.1242/dev.121.5.1433>

- Guerrero, C. A. (2012). Cleft lip and palate surgery: 30 years follow-up. *Annals Of Maxillofacial Surgery*, 2(2), 153–157. <https://doi.org/10.4103/2231-0746.101342>
- Haffner, C. L., Pessa, J. E., Zadoo, V. P., & Garza, J. R. (1999). A technique for three-dimensional cephalometric analysis as an aid in evaluating changes in the craniofacial skeleton. *The Angle Orthodontist*, 69(4), 345–348.
- Hajeer, M. Y., Ayoub, A. F., & Millett, D. T. (2004). Three-dimensional assessment of facial soft-tissue asymmetry before and after orthognathic surgery. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 42(5), 396–404. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2004.05.006>
- Halazonetis, D. J. (2005). From 2-dimensional cephalograms to 3-dimensional computed tomography scans. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 127(5), 627–637. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2005.01.004>
- Hallac, R. R., Feng, J., Kane, A. A., & Seaward, J. R. (2017). Dynamic facial asymmetry in patients with repaired cleft lip using 4D imaging (video stereophotogrammetry). *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 45(1), 8–12. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.11.005>
- Halli, R., Joshi, A., Kini, Y., Kharkar, V., & Hebbale, M. (2012). Retrospective analysis of sutureless skin closure in cleft lip repair. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 23(1), e40–e44. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e318241db01>
- Han, M. D., Momin, M. R., Munaretto, A. M., & Hao, S. (2019). Three-dimensional cephalometric analysis of the maxilla: Analysis of new landmarks. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 156(3), 337–344. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2018.09.018>
- Hartmann, J., Meyer-Marcotty, P., Benz, M., Häusler, G., & Stellzig-Eisenhauer, A. (2007). Reliability of a Method for Computing Facial Symmetry Plane and Degree of Asymmetry Based on 3D-data. *Journal of Orofacial Orthopedics*, 68(6), 477–490. <https://doi.org/10.1007/s00056-007-0652-y>

- Harville, E. W., Wilcox, A. J., Lie, R. T., Vindenes, H., & Abyholm, F. (2005). Cleft lip and palate versus cleft lip only: are they distinct defects?. *American Journal of Epidemiology*, *162*(5), 448–453. <https://doi.org/10.1093/aje/kwi214>
- Hassan, B., van der Stelt, P., & Sanderink, G. (2009). Accuracy of three-dimensional measurements obtained from cone beam computed tomography surface-rendered images for cephalometric analysis: influence of patient scanning position. *European Journal of Orthodontics*, *31*(2), 129–134. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjn088>
- Hayes, C. (2002). Environmental Risk Factors and Oral Clefts. In D. Wyszynski (Ed.), *Cleft Lip and Palate: from origin to treatment* (pp. 159-170). Oxford University Press.
- Hayes, C., Werler, M. M., Willett, W. C., & Mitchell, A. A. (1996). Case-control study of periconceptional folic acid supplementation and oral clefts. *American Journal of Epidemiology*, *143*(12), 1229–1234. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a008710>
- Hexsel, D., Hexsel, C. L., Dal'Forno, T., Schilling de Souza, J., Silva, A. F., & Siega, C. (2017). Standardized methods for photography in procedural dermatology using simple equipment. *International Journal of Dermatology*, *56*(4), 444–451. <https://doi.org/10.1111/ijd.13500>
- Hodgkinson, P., Brown, S., Duncan, D., Grant, C., McNaughton, A., Thomas, P., & Mattick, C. (2005). Management of children with cleft lip and palate: A review describing the application of multidisciplinary team working in this condition baseds upon the experiences of a regional cleft lip and palate centre in the United Kingdom. *Fetal and Maternal Medicine Review*, *16*, 1-27. <https://doi.org/10.1017/S0965539505001452>
- Hoefert, C. S., Bacher, M., Herberts, T., Krimmel, M., Reinert, S., Hoefert, S., & Göz, G. (2010). Implementing a superimposition and measurement model for 3D sagittal analysis of therapy-induced changes in facial soft tissue: a pilot study. *Journal of Orofacial Orthopedics*, *71*(3), 221–234. <https://doi.org/10.1007/s00056-010-9932-z>
- Holder, S. E., Vintiner, G. M., Farren, B., Malcolm, S., & Winter, R. M. (1992). Confirmation of an association between RFLPs at the transforming growth factor-alpha locus and non-syndromic cleft lip and palate. *Journal of Medical Genetics*, *29*(6), 390–392. <https://doi.org/10.1136/jmg.29.6.390>

- Hood, C. A., Bock, M., Hosey, M. T., Bowman, A., & Ayoub, A. F. (2003). Facial asymmetry – 3D assessment of infants with cleft lip & palate. *International Journal Of Paediatric Dentistry*, 13(6), 404–410. <https://doi.org/10.1046/j.1365-263x.2003.00496.x>
- Hopper, R., Tse, R., Smartt, J., Swanson, J., & Kinter, S. (2014). Cleft palate repair and velopharyngeal dysfunction. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 133(6), 852e–864e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000000184>
- Houkes, R., Smit, J., Mossey, P., Don Griot, P., Persson, M., Neville, A., Ongkosuwito, E., Sitzman, T., & Breugem, C. (2021). Classification Systems of Cleft Lip, Alveolus and Palate: Results of an International Survey. *The Cleft palate-craniofacial journal*, 10556656211057368. Advance online publication. <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., & 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>
- Hwang, H. S., Hwang, C. H., Lee, K. H., & Kang, B. C. (2006). Maxillofacial 3-dimensional image analysis for the diagnosis of facial asymmetry. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 130(6), 779–785. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2005.02.021>
- Jacobson, R. L. (1995). Facial analysis in two and three dimensions. In A. Jacobson (Ed.), *Radiographic cephalometry – from basics to videoimaging* (pp. 273-294). Quintessence Publishing Co. Inc.
- Jacobsson, C., & Granström, G. (1997). Effects of vitamin B6 on beta-aminopropionitrile-induced palatal cleft formation in the rat. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 34(2), 95–100. [https://doi.org/10.1597/1545-1569\\_1997\\_034\\_0095\\_eovbob\\_2.3.co\\_2](https://doi.org/10.1597/1545-1569_1997_034_0095_eovbob_2.3.co_2)
- Jiang, R., Bush, J. O., & Lidral, A. C. (2006). Development of the upper lip: morphogenetic and molecular mechanisms. *Developmental Dynamics*, 235(5), 1152–1166. <https://doi.org/10.1002/dvdy.20646>

- Johnson, J. M., Moonis, G., Green, G. E., Carmody, R., & Burbank, H. N. (2011). Syndromes of the first and second branchial arches, part 1: embryology and characteristic defects. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 32(1), 14–19. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2072>
- Johnston, M. C., & Bronsky, P. T. (1995). Prenatal craniofacial development: new insights on normal and abnormal mechanisms. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, 6(1), 25–79. <https://doi.org/10.1177/10454411950060010301>
- Jones, M. C. (1988). Etiology of facial clefts: prospective evaluation of 428 patients. *The Cleft Palate Journal*, 25(1), 16–20.
- Kadir, A., Mossey, P. A., Blencowe, H., Moorthie, S., Lawn, J. E., Mastroiacovo, P., & Modell, B. (2017). Systematic Review and Meta-Analysis of the Birth Prevalence of Orofacial Clefts in Low- and Middle-Income Countries. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 54(5), 571–581. <https://doi.org/10.1597/15-221>
- Kantar, R. S., Alfonso, A. R., Ramly, E. P., Diaz-Siso, J. R., Breugem, C. C., & Flores, R. L. (2019). Simulation in Cleft Surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 7(9), e2438.
- Katsadouris, A., & Halazonetis, D. J. (2017). Geometric morphometric analysis of craniofacial growth between the ages of 12 and 14 in normal humans. *European Journal of Orthodontics*, 39(4), 386–394. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjw070>
- Kau, C. H., Richmond, S., Incrapera, A., English, J., & Xia, J. J. (2007). Three-dimensional surface acquisition systems for the study of facial morphology and their application to maxillofacial surgery. *The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery*, 3(2), 97–110. <https://doi.org/10.1002/rcs.141>
- Kau, C. H., Richmond, S., Palomo, J. M., & Hans, M. G. (2005). Three-dimensional cone beam computerized tomography in orthodontics. *Journal of Orthodontics*, 32(4), 282–293. <https://doi.org/10.1179/146531205225021285>
- Kau, C. H., Richmond, S., Zhurov, A., Ovsenik, M., Tawfik, W., Borbely, P., & English, J. D. (2010). Use of 3-dimensional surface acquisition to study facial morphology in 5

- populations. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 137(4), S56.e1–S57. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2009.04.022>
- Kernahan, D. A. (1971). The striped Y--a symbolic classification for cleft lip and palate. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 47(5), 469–470. <https://doi.org/10.1097/00006534-197105000-00010>
- Kernahan, D. A., & Stark, R. B. (1958). A new classification for cleft lip and cleft palate. *Plastic and Reconstructive Surgery and the Transplantation Bulletin*, 22(5), 435–441. <https://doi.org/10.1097/00006534-195811000-00001>
- Ko, S. O. (2018). Management of velopharyngeal dysfunction: what is the role of oral and maxillofacial surgeons?. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 44(1), 1–2. <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2018.44.1.1>
- Koch, H., Grzonka, M., & Koch, J. (1995). Cleft malformation of lip, alveolus, hard and soft palate, and nose (LAHSN)—a critical view of the terminology, the diagnosis and gradation as a basis for documentation and therapy. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 33(1), 51-58. [https://doi.org/10.1016/0266-4356\(95\)90088-8](https://doi.org/10.1016/0266-4356(95)90088-8)
- Kolar, J.C., & Salter, E.M. (1997). *Craniofacial Anthropometry: Practical Measurement of the Head and Face for Clinical, Surgical and Research Use*. Charles C. Thomas Publisher.
- Kondo, S., Schutte, B. C., Richardson, R. J., Bjork, B. C., Knight, A. S., Watanabe, Y., Howard, E., de Lima, R. L., Daack-Hirsch, S., Sander, A., McDonald-McGinn, D. M., Zackai, E. H., Lammer, E. J., Aylsworth, A. S., Ardinger, H. H., Lidral, A. C., Pober, B. R., Moreno, L., Arcos-Burgos, M., Valencia, C., Houdayer, C., Bahuau, M., Moretti-Ferreira, D., Richieri-Costa, A., Dixon, M. J., Murray, J. C. (2002). Mutations in IRF6 cause Van der Woude and popliteal pterygium syndromes. *Nature Genetics*, 32(2), 285–289. <https://doi.org/10.1038/ng985>
- Kowner, R. (1996). Facial asymmetry and attractiveness judgment in developmental perspective. *Journal of Experimental Psychology*, 22(3), 662–675. <https://doi.org/10.1037//0096-1523.22.3.662>

- Kriens, O. (1990). *Determination of Cleft lip, alveolus, and palate. In: Multidisciplinary management of cleft lip and palate.* W.B. Saunders.
- Kruse, T., Mangold, E., & Braumann, B. (2021). Impact of Maternal Smoking on Nonsyndromic Clefts: Sex-Specific Associations With Side and Laterality. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 58(2), 181–188. <https://doi.org/10.1177/1055665620951099>
- Kuijpers, M. A., Chiu, Y. T., Nada, R. M., Carels, C. E., & Fudalej, P. S. (2014). Three-dimensional imaging methods for quantitative analysis of facial soft tissues and skeletal morphology in patients with orofacial clefts: a systematic review. *PLoS One*, 9(4), e93442. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093442>
- Laberge, L. C. (2007). Unilateral cleft lip and palate: Simultaneous early repair of the nose, anterior palate and lip. *The Canadian Journal of Plastic Surgery*, 15(1), 13–18. <https://doi.org/10.1177/229255030701500112>
- Lacerda, R. H., Furtado, P. G. & Vieira, A. R. (2021). Maternal Smoking Leads to Larger Cleft Palate Defects. *Frontiers in Dental Medicine*, 1. <https://doi.org/10.3389/fdmed.2020.632037>
- Lele, S., & Richtsmeier, J. (2001). *An invariant approach to the statistical analysis of shapes.* Chapman & Hall/CRC.
- Leslie, E. J., & Marazita, M. L. (2013). Genetics of cleft lip and cleft palate. *American Journal of Medical Genetics*, 163C(4), 246–258. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31381>
- Leung, M. Y., & Leung, Y. Y. (2018). Three-dimensional evaluation of mandibular asymmetry: a new classification and three-dimensional cephalometric analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 47(8), 1043–1051. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.03.021>
- Lidral, A. C., Moreno, L. M., & Bullard, S. A. (2008). Genetic Factors and Orofacial Clefting. *Seminars in Orthodontics*, 14(2), 103–114. <https://doi.org/10.1053/j.sodo.2008.02.002>

- Lidral, A. C., Romitti, P. A., Basart, A. M., Doetschman, T., Leysens, N. J., Daack-Hirsch, S., Semina, E. V., Johnson, L. R., Machida, J., Burds, A., Parnell, T. J., Rubenstein, J. L., & Murray, J. C. (1998). Association of MSX1 and TGFB3 with nonsyndromic clefting in humans. *American Journal of Human Genetics*, *63*(2), 557–568. <https://doi.org/10.1086/301956>
- Lieff, S., Olshan, A. F., Werler, M., Strauss, R. P., Smith, J., & Mitchell, A. (1999). Maternal cigarette smoking during pregnancy and risk of oral clefts in newborns. *American Journal of Epidemiology*, *150*(7), 683–694. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010071>
- Lippold, C., Danesh, G., Meyer, U., Hohoff, A., Kelker, M., & Kleinheinz, J. (2005). Potential and limitations of cephalometric analysis of maxillofacial bone movement in the case of LeFort III-distraction. *Journal of Orofacial Orthopedics*, *66*(5), 388–396. <https://doi.org/10.1007/s00056-0510-8>
- Lisson, J. A., & Kjaer, I. (1997). Location of alveolar clefts relative to the incisive fissure. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, *34*(4), 292–296. [https://doi.org/10.1597/1545-1569\\_1997\\_034\\_0292\\_loacr\\_2.3.co\\_2](https://doi.org/10.1597/1545-1569_1997_034_0292_loacr_2.3.co_2)
- Lithovius, R. H., Ylikontiola, L. P., Harila, V., & Sándor, G. K. (2014). A descriptive epidemiology study of cleft lip and palate in Northern Finland. *Acta Odontologica Scandinavica*, *72*(5), 372–375. <https://doi.org/10.3109/00016357.2013.840737>
- Little, J., Cardy, A., Arslan, M. T., Gilmour, M., Mossey, P. A., & United Kingdom-based case-control study (2004). Smoking and orofacial clefts: a United Kingdom-based case-control study. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, *41*(4), 381–386. <https://doi.org/10.1597/02-142.1>
- Liu, J., Zhang, C., Cai, R., Yao, Y., Zhao, Z., & Liao, W. (2021). Accuracy of 3-dimensional stereophotogrammetry: Comparison of the 3dMD and Bellus3D facial scanning systems with one another and with direct anthropometry. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, *160*(6), 862–871. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2021.04.020>
- Maciel, S. P., Costa, B., & Gomide, M. R. (2005). Difference in the prevalence of enamel alterations affecting central incisors of children with complete unilateral cleft lip and

- palate. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 42(4), 392–395.  
<https://doi.org/10.1597/02-152.1>
- Maeda, M., Katsumata, A., Ariji, Y., Muramatsu, A., Yoshida, K., Goto, S., Kurita, K., & Ariji, E. (2006). 3D-CT evaluation of facial asymmetry in patients with maxillofacial deformities. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, And Endodontics*, 102(3), 382–390. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.10.057>
- Mahajan, K. & Gupta, G. (2018). Clinical and Epidemiological Profile of Patients with Cleft Lip and Palate Anomaly: 10-Year Experience from a Tertiary Care Center in the Sub-Himalayan State of Himachal Pradesh in Northern India. *The Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, 10.
- Maier, A., Steidl, S., Christlein, V., & Hornegger, J. (Eds.). (2018). *Medical Imaging Systems: An Introductory Guide* (pp. 7-12). Springer.
- Maranhão, S. C., Sá, J., Cangussú, M., Coletta, R. D., Reis, S., & Medrado, A. (2021). Nonsyndromic oral clefts and associated risk factors in the state of Bahia, Brazil. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 22(2), 121–127.  
<https://doi.org/10.1007/s40368-020-00522-0>
- Marazita, M. L. (2012). The evolution of human genetic studies of cleft lip and cleft palate. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 13, 263–283.  
<https://doi.org/10.1146/annurev-genom-090711-163729>
- Marcus, L. F., Corti, M., Loy, A., Naylor, G.J., Slice, D. (1996). *Advances in morphometrics – NATO ASI series*. Plenum Press.
- Mardia, K., Bookstein, F., & Moreton, I. (2000). Statistical Assessment of Bilateral Symmetry of Shapes. *Biometrika*, 87(2), 285–300.
- Massenburg, B. B., Hopper, R. A., Crowe, C. S., Morrison, S. D., Alonso, N., Calis, M., Donkor, P., Kreshanti, P., Yuan, J., & Global Burden of Disease 2017 Orofacial Clefting Collaborators (2021). Global Burden of Orofacial Clefts and the World Surgical Workforce. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 148(4), 568e–580e.  
<https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000008334>

- McBride, W. A., McIntyre, G. T., Carroll, K., & Mossey, P. A. (2016). Subphenotyping and Classification of Orofacial Clefts: Need for Orofacial Cleft Subphenotyping Calls for Revised Classification. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 53(5), 539–549. <https://doi.org/10.1597/15-029>
- McComb, H. (1990). Anatomy of the unilateral and bilateral cleft lip, nose. In J. Bardach & H. Morris (Eds), *Multidisciplinary Management of Cleft Lip and Palate* (pp. 144-149). Saunders.
- McIntyre, G. T., & Mossey, P. A. (2002). Asymmetry of the parental craniofacial skeleton in orofacial clefting. *Journal of Orthodontics*, 29(4), 299–279. <https://doi.org/10.1093/ortho/29.4.299>
- Meiyappan, N., Tamizharasi, S., Senthilkumar, K. P., & Janardhanan, K. (2015). Natural head position: An overview. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 7(Suppl 2), S424–S427. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.163488>
- Melnick, M., Jaskoll, T., & Slavkin, H. C. (1981). Corticosteroid-induced cleft palate in mice and H-2 haplotype: maternal and embryonic effects. *Immunogenetics*, 13(5), 443–450. <https://doi.org/10.1007/BF00346025>
- Meloti, A. F., Gonçalves, R., Silva, E., Martins, L. P., & dos Santos-Pinto, A. (2014). Lateral cephalometric diagnosis of asymmetry in Angle Class II subdivision compared to Class I and II. *Dental Press Journal of Orthodontics*, 19(4), 80–88. <https://doi.org/10.1590/2176-9451.19.4.080-088.oar>
- Mercado, A., Russell, K., Hathaway, R., Daskalogiannakis, J., Sadek, H., Long, R. E., Jr, Cohen, M., Semb, G., & Shaw, W. (2011). The Americleft study: an inter-center study of treatment outcomes for patients with unilateral cleft lip and palate part 4. Nasolabial aesthetics. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 48(3), 259–264. <https://doi.org/10.1597/09-186.1>
- Meyer-Marcotty, P., Alpers, G. W., Gerdes, A. B., & Stellzig-Eisenhauer, A. (2010). Impact of facial asymmetry in visual perception: a 3-dimensional data analysis. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 137(2), 168.e1–169. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2008.11.023>

- Meyer-Marcotty, P., Stellzig-Eisenhauer, A., Bareis, U., Hartmann, J., & Kochel, J. (2011). Three-dimensional perception of facial asymmetry. *European Journal of Orthodontics*, 33(6), 647–653. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjq146>
- Mishima, K., Sugahara, T., Mori, Y., & Sakuda, M. (1996). Three-dimensional comparison between the palatal forms in infants with complete unilateral cleft lip, alveolus, and palate (UCLP) with and without Hotz's plate. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 33(1), 77–83. [https://doi.org/10.1597/1545-1569\\_1996\\_033\\_0077\\_tdcbtp\\_2.3.co\\_2](https://doi.org/10.1597/1545-1569_1996_033_0077_tdcbtp_2.3.co_2)
- Mitchell, L. E., & Christensen, K. (1996). Analysis of the recurrence patterns for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in the families of 3,073 Danish probands. *American Journal of Medical Genetics*, 61(4), 371–376. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19960202\)61:4<371::AID-AJMG12>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19960202)61:4<371::AID-AJMG12>3.0.CO;2-P)
- Monteiro, L.R., Reis, S.F. (1999). *Princípios de Morfometria Geométrica*. Holos, Editora.
- Moore, K. L. & Persaud, T. V. (1998). *The developing human: clinically oriented embryology*. W.B. Saunders.
- Moore, W. S. (2002). Dental digital radiography. *Texas Dental Journal*, 119(5), 404–412.
- Mossey, P. A., Arngrimsson, R., McColl, J., Vintiner, G. M., & Connor, J. M. (1998). Prediction of liability to orofacial clefting using genetic and craniofacial data from parents. *Journal of Medical Genetics*, 35(5), 371–378. <https://doi.org/10.1136/jmg.35.5.371>
- Mossey, P. A., Little, J., Munger, R. G., Dixon, M. J., & Shaw, W. C. (2009). Cleft lip and palate. *Lancet*, 374(9703), 1773–1785. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60695-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60695-4)
- Mulliken, J. B., Burvin, R., & Farkas, L. G. (2001). Repair of bilateral complete cleft lip: intraoperative nasolabial anthropometry. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 107(2), 307–314. <https://doi.org/10.1097/00006534-200102000-00001>

- Murray, J. C., Daack-Hirsch, S., Buetow, K. H., Munger, R., Espina, L., Paglinawan, N., Villanueva, E., Rary, J., Magee, K., & Lee, W. (1997). Clinical and epidemiologic studies of cleft lip and palate in the Philippines. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 34(1), 7–10. [https://doi.org/10.1597/1545-1569\\_1997\\_034\\_0007\\_caesoc\\_2.3.co\\_2](https://doi.org/10.1597/1545-1569_1997_034_0007_caesoc_2.3.co_2)
- Nakamura, N., Okawachi, T., Nishihara, K., Hirahara, N., & Nozoe, E. (2010). Surgical technique for secondary correction of unilateral cleft lip-nose deformity: clinical and 3-dimensional observations of preoperative and postoperative nasal forms. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 68(9), 2248–2257. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.06.012>
- Nalçacı, R., Oztürk, F., & Sökücü, O. (2010). A comparison of two-dimensional radiography and three-dimensional computed tomography in angular cephalometric measurements. *Dento Maxillo Facial Radiology*, 39(2), 100–106. <https://doi.org/10.1259/dmfr/82724776>
- Namnoum, J. D., Hisley, K. C., Graepel, S., Hutchins, G. N., & Vander Kolk, C. A. (1997). Three-dimensional reconstruction of the human fetal philtrum. *Annals of Plastic Surgery*, 38(3), 202–208. <https://doi.org/10.1097/00000637-199703000-00002>
- Ness, A. R., Wills, A. K., Waylen, A., Al-Ghatam, R., Jones, T. E., Preston, R., Ireland, A. J., Persson, M., Smallridge, J., Hall, A. J., Sell, D., & Sandy, J. R. (2015). Centralization of cleft care in the UK. Part 6: a tale of two studies. *Orthodontics & Craniofacial Research*, 18, 56–62. <https://doi.org/10.1111/ocr.12111>
- Organização Mundial de Saúde (OMS) (2000). Global strategies to reduce the healthcare burden of craniofacial anomalies. Report of WHO Meetings on International Collaborative Research on Craniofacial Anomalies; Geneva, Switzerland: Park City; 2000.
- Organização Mundial de Saúde (OMS) (2002). Global strategies to reduce the health-care burden of craniofacial anomalies Geneva: World health organization.
- Organização Mundial de Saúde (OMS). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD), Eleventh Revision (ICD-11). Available

- at: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases/>.  
Accessed March 30, 2022.
- Padilla, C. J., Ferreyro, F. A., & Arnold, W. D. (2021). Anthropometry as a readily accessible health assessment of older adults. *Experimental Gerontology*, *153*, 111464. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111464>
- Paiva, T. S., & André, M. (2012). Evaluating aesthetics of the nasolabial region in children with cleft lip and palate: professional analysis and patient satisfaction. *Patient Preference and Adherence*, *6*, 781–787. <https://doi.org/10.2147/PPA.S36656>
- Papadopoulos, M. A., Jannowitz, C., Boettcher, P., Henke, J., Stolla, R., Zeilhofer, H. F., Kovacs, L., Erhardt, W., Biemer, E., & Papadopoulos, N. A. (2005). Three-dimensional fetal cephalometry: an evaluation of the reliability of cephalometric measurements based on three-dimensional CT reconstructions and on dry skulls of sheep fetuses. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, *33*(4), 229–237. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2005.02.003>
- Patel, A., Islam, S. M., Murray, K., & Goonewardene, M. S. (2015). Facial asymmetry assessment in adults using three-dimensional surface imaging. *Progress in Orthodontics*, *16*, 36. <https://doi.org/10.1186/s40510-015-0106-9>
- Pedersoli, L., Dalessandri, D., Tonni, I., Bindi, M., & Isola, G., Oliva, B., Visconti, L., & Bonetti, S. (2022). Facial Asymmetry Detected with 3D Methods in Orthodontics: A Systematic Review. *The Open Dentistry Journal*. *16*. <https://doi.org/10.2174/18742106-v16-e2111251>
- Perry, J., Kuehn, D., Sutton, B., & Fang, X. (2017). Velopharyngeal Structural and Functional Assessment of Speech in Young Children Using Dynamic Magnetic Resonance Imaging. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, *54*(4), 408–422. <https://doi.org/10.1597/15-120>
- Perry, J., Mason, K., Sutton, B., & Kuehn, D. (2018). Can Dynamic MRI Be Used to Accurately Identify Velopharyngeal Closure Patterns?. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, *55*(4), 499–507. <https://doi.org/10.1177/1055665617735998>

- Perry, J., Sutton, B., Kuehn, D., & Gamage, J. (2014). Using MRI for assessing velopharyngeal structures and function. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 51(4), 476–485. <https://doi.org/10.1597/12-083>
- Peyton, W. T. (1931). The dimensions and growth of the palate in the normal infant and in the infant with gross maldevelopment of the upper lip and palate. *The Archives of Surgery*, 22(5), 704–737. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1931.01160050015002>
- Peyton, W. T. (1934). Dimensions and growth of the palate in infants with gross maldevelopment of the upper lip and palate. *The American Journal of Diseases of Children*, 47(6), 1265-1268. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1934.01960130089005>
- Peyton, W. T., & Ritchie, H. P. (1936). Quantitative studies on congenital clefts of the lip. *The Archives of Surgery*, 33(6), 1046–1053. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1936.01190060136006>
- Pinheiro, M., Ma, X., Fagan, M., McIntyre, G., Lin, P., Sivamurthy, G., Mossey, P. (2019). A 3D cephalometric protocol for the accurate quantification of the craniofacial symmetry and facial growth. *Journal of Biological Engineering*, 13(42). <https://doi.org/10.1186/s13036-019-0171-6>
- Posnick, J. & Ruiz, R. (2002). Staging of Cleft Lip and Palate Reconstruction: Infancy through Adolescence. In D. Wyszynski (Ed.), *Cleft Lip and Palate: from Origin to Treatment* (pp. 319- 353). Oxford University Press.
- Rasmussen, C. M., Meyer, P. J., Volz, J. E., Van Ess, J. M., & Salinas, T. J. (2020). Facial Versus Skeletal Landmarks for Anterior-Posterior Diagnosis in Orthognathic Surgery and Orthodontics: Are They the Same?. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 78(2), 287.e1–287.e12. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2019.10.007>
- Reddy, S. G., Reddy, R. R., Bronkhorst, E. M., Prasad, R., Ettema, A. M., Sailer, H. F., & Bergé, S. J. (2010). Incidence of cleft Lip and palate in the state of Andhra Pradesh, South India. *Indian Journal of Plastic Surgery*, 43(2), 184–189. <https://doi.org/10.4103/0970-0358.73443>
- Ritschl, L. M., Roth, M., Fichter, A. M., Mittermeier, F., Kuschel, B., Wolff, K. D., Grill, F. D., & Loeffelbein, D. J. (2018). The possibilities of a portable low-budget three-

- dimensional stereophotogrammetry system in neonates: a prospective growth analysis and analysis of accuracy. *Head & Face Medicine*, 14(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s13005-018-0168-2>
- Rizell, S., Bellardie, H., Karsten, A., Sæle, P., Mooney, J., Heliövaara, A., Küseler, A., Brinck, E., Skaare, P., Mølsted, K., Chalien, M. N., Marcusson, A., Eyres, P., Shaw, W., & Semb, G. (2020). Scandleft randomized trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: dental anomalies in 8-year olds. *European Journal of Orthodontics*, 42(1), 8–14. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjz070>
- Rohlf, F. & Marcus, L. (1993). A revolution in Morphometrics. *Trends in Ecology & Evolution*, 8(4), 129–132. [https://doi.org/10.1016/0169-5347\(93\)90024-J](https://doi.org/10.1016/0169-5347(93)90024-J)
- Romitti, P. A., Lidral, A. C., Munger, R. G., Daack-Hirsch, S., Burns, T. L., & Murray, J. C. (1999). Candidate genes for nonsyndromic cleft lip and palate and maternal cigarette smoking and alcohol consumption: evaluation of genotype-environment interactions from a population-based case-control study of orofacial clefts. *Teratology*, 59(1), 39–50. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9926\(199901\)59:1<39::AID-TERA9>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9926(199901)59:1<39::AID-TERA9>3.0.CO;2-7)
- Ronen, J., & Aizenbud, D. (2010). Plaster moulage for cleft babies. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 47(6), 673–674. <https://doi.org/10.1597/09-042>
- Sagar, P., & Nimkin, K. (2015). Feasibility study to assess clinical applications of 3-T cine MRI coupled with synchronous audio recording during speech in evaluation of velopharyngeal insufficiency in children. *Pediatric Radiology*, 45(2), 217–227. <https://doi.org/10.1007/s00247-014-3141-7>
- Sarmadi, S., Chalipa, J., Tanbakuchi, B., Mahd, M. J., Nasiri, M., & Mehtari, M. R. (2018). Two-Dimensional Analysis of the Size of Nasopharynx and Adenoids in Non-Syndromic Unilateral Cleft Lip and Palate Patients Using Lateral Cephalograms. *Journal of Dentistry*, 15(3), 161–168.
- Sassani, R., Bartlett, S. P., Feng, H., Goldner-Sauve, A., Haq, A. K., Buetow, K. H., & Gasser, D. L. (1993). Association between alleles of the transforming growth factor-alpha locus and the occurrence of cleft lip. *American Journal of Medical Genetics*, 45(5), 565–569. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320450508>

- Schendel, S. A., Pearl, R. M., & De'Armond, S. J. (1989). Pathophysiology of cleft lip muscle. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 83(5), 777–784. <https://doi.org/10.1097/00006534-198905000-00002>
- Schwenzer-Zimmerer, K., Chaitidis, D., Berg-Boerner, I., Krol, Z., Kovacs, L., Schwenzer, N. F., Zimmerer, S., Holberg, C., & Zeilhofer, H. F. (2008a). Quantitative 3D soft tissue analysis of symmetry prior to and after unilateral cleft lip repair compared with non-cleft persons (performed in Cambodia). *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 36(8), 431–438. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2008.05.003>
- Schwenzer-Zimmerer, K., Chaitidis, D., Boerner, I., Kovacs, L., Schwenzer, N. F., Holberg, C., & Zeilhofer, H. F. (2008b). Systematic contact-free 3D topometry of the soft tissue profile in cleft lips. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 45(6), 607–613. <https://doi.org/10.1597/07-116.1>
- Scott, A., Wylezinska, M., Birch, M., & Miquel, M. (2014). Speech MRI: morphology and function. *Physica Medica*, 30(6), 604–618. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2014.05.001>
- Sell, D., Mildinhall, S., Albery, L., Wills, A., Sandy, J., & Ness, A. (2015). The Cleft Care UK study. Part 4: perceptual speech outcomes. *Orthodontics & Craniofacial Research*, 18 (2), 36–46. <https://doi.org/10.1111/ocr.12112>
- Shaner, D. J., Peterson, A. E., Beattie, O. B., & Bamforth, J. S. (2000). Assessment of soft tissue facial asymmetry in medically normal and syndrome-affected individuals by analysis of landmarks and measurements. *American Journal of Medical Genetics*, 93(2), 143–154. [https://doi.org/10.1002/1096-8628\(20000717\)93:2<143::aid-ajmg12>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/1096-8628(20000717)93:2<143::aid-ajmg12>3.0.co;2-q)
- Sharp, G. C., Ho, K., Davies, A., Stergiakouli, E., Humphries, K., McArdle, W., Sandy, J., Davey Smith, G., Lewis, S. J., & Relton, C. L. (2017). Distinct DNA methylation profiles in subtypes of orofacial cleft. *Clinical Epigenetics*, 9, 63. <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0362-2>
- Shaw, G. M., & Lammer, E. J. (1999). Maternal periconceptional alcohol consumption and risk for orofacial clefts. *The Journal of Pediatrics*, 134(3), 298–303. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(99\)70453-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(99)70453-1)

- Shaw, G. M., Lammer, E. J., Wasserman, C. R., O'Malley, C. D., & Tolarova, M. M. (1995). Risks of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid preconceptionally. *Lancet*, *346*(8972), 393–396. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)92778-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)92778-6)
- Shaw, G. M., Wasserman, C. R., Lammer, E. J., O'Malley, C. D., Murray, J. C., Basart, A. M., & Tolarova, M. M. (1996). Orofacial clefts, parental cigarette smoking, and transforming growth factor-alpha gene variants. *American Journal of Human Genetics*, *58*(3), 551–561.
- Shi, B., & Losee, J. E. (2015). The impact of cleft lip and palate repair on maxillofacial growth. *International Journal of Oral Science*, *7*(1), 14–17. <https://doi.org/10.1038/ijos.2014.59>
- Simanca, E., Morris, D., Zhao, L., Reisberg, D., & Viana, G. (2011). Measuring progressive soft tissue change with nasopalveolar molding using a three-dimensional system. *The Journal of Craniofacial Surgery*, *22*(5), 1622–1625. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e31822e8ca0>
- Singh, G. D., Levy-Bercowski, D., Yáñez, M. A., & Santiago, P. E. (2007). Three-dimensional facial morphology following surgical repair of unilateral cleft lip and palate in patients after nasopalveolar molding. *Orthodontics & Craniofacial Research*, *10*(3), 161–166. <https://doi.org/10.1111/j.1601-6343.2007.00390.x>
- Sivertsen, A., Wilcox, A. J., Skjaerven, R., Vindenes, H. A., Abyholm, F., Harville, E., & Lie, R. T. (2008). Familial risk of oral clefts by morphological type and severity: population based cohort study of first degree relatives. *British Medical Journal*, *336*(7641), 432–434. <https://doi.org/10.1136/bmj.39458.563611.AE>
- Slice, D. (2005). Modern morphometrics. In D. Slice (Ed.), *Modern morphometrics in physical anthropology* (pp.1-45). Springer.
- Som, P. M., & Naidich, T. P. (2013). Illustrated review of the embryology and development of the facial region, part 1: Early face and lateral nasal cavities. *American Journal of Neuroradiology*, *34*(12), 2233–2240. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3415>

- Sommerlad B. C. (2003). A technique for cleft palate repair. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 112(6), 1542–1548. <https://doi.org/10.1097/01.PRS.0000085599.84458.D2>
- Sommerlad, B. (2004). Anatomy and function. In A. Watson, D. Sell & P. Grunwell (Eds.), *Management of cleft lip and palate* (pp. 25-43). Whurr Publishers.
- Soprano, D. R., & Soprano, K. J. (1995). Retinoids as teratogens. *Annual Review Of Nutrition*, 15, 111–132. <https://doi.org/10.1146/annurev.nu.15.070195.000551>
- Sperber, G. (2002). Basic embryology of cleft lip and palate. In D. Wyszynski (Ed.), *Cleft lip and palate: from origin to treatment* (pp. 5-24). Oxford University Press.
- Sperber, G. H., & Machin, G. A. (1994). The enigma of cephalogenesis. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 31(2), 91–96. [https://doi.org/10.1597/1545-1569\\_1994\\_031\\_0091\\_teoc\\_2.3.co\\_2](https://doi.org/10.1597/1545-1569_1994_031_0091_teoc_2.3.co_2)
- Stauber, I., Vairaktaris, E., Holst, A., Schuster, M., Hirschfelder, U., Neukam, F. W., & Nkenke, E. (2008). Three-dimensional analysis of facial symmetry in cleft lip and palate patients using optical surface data. *Journal of Orofacial Orthopedics*, 69(4), 268–282. <https://doi.org/10.1007/s00056-008-0746-1>
- Stephan, C., Penton-Voak, I., Perrett, D., Tiddeman, B., Clement, J., & Henneberg, M. (2005). Two-dimensional computer generated average human face morphology and facial approximation. In J.G. Clement & M.K. Marks (Eds.), *Computer-graphic facial reconstruction* (pp. 105-127). Academic Press.
- Stoll, C., Alembik, Y., Dott, B., & Roth, M. P. (2000). Associated malformations in cases with oral clefts. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 37(1), 41–47. [https://doi.org/10.1597/1545-1569\\_2000\\_037\\_0041\\_amicwo\\_2.3.co\\_2](https://doi.org/10.1597/1545-1569_2000_037_0041_amicwo_2.3.co_2)
- Stoll, C., Qian, J. F., Feingold, J., Sauvage, P., & May, E. (1993). Genetic variation in transforming growth factor alpha: possible association of BamHI polymorphism with bilateral sporadic cleft lip and palate. *Human Genetics*, 92(1), 81–82. <https://doi.org/10.1007/BF00216150>

- Allam, E., Windsor, L., & Stone, C. (2013). Cleft Lip and Palate: Etiology, Epidemiology, Preventive and Intervention Strategies. *Anatomy & Physiology*, 4(3). <https://doi.org/10.4172/2161-0940.1000150>
- Sull, J. W., Liang, K. Y., Hetmanski, J. B., Fallin, M. D., Ingersoll, R. G., Park, J., Wu-Chou, Y. H., Chen, P. K., Chong, S. S., Cheah, F., Yeow, V., Park, B. Y., Jee, S. H., Jabs, E. W., Redett, R., Scott, A. F., & Beaty, T. H. (2009). Maternal transmission effects of the PAX genes among cleft case-parent trios from four populations. *European Journal of Human Genetics*, 17(6), 831–839. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.250>
- Suzuki, A., Nakano, M., Yoshizaki, K., Yasunaga, A., Haruyama, N., & Takahashi, I. (2017). A Longitudinal Study of the Presence of Dental Anomalies in the Primary and Permanent Dentitions of Cleft Lip and/or Palate Patients. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 54(3), 309–320. <https://doi.org/10.1597/15-186>
- Swaddle, J. P., & Cuthill, I. C. (1995). Asymmetry and human facial attractiveness: symmetry may not always be beautiful. *Proceedings. Biological Sciences*, 261(1360), 111–116. <https://doi.org/10.1098/rspb.1995.0124>
- Swennen, G., Schutyser, F., Lemaitre, A., Malevez, C., & De Mey, A. (2005). Accuracy and reliability of 3-D CT versus 3-D stereo photogrammetry based facial soft tissue analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 34(1), 73. [https://doi.org/10.1016/S0901-5027\(05\)81161-0](https://doi.org/10.1016/S0901-5027(05)81161-0)
- Thalman-Degen, P. (1944). Stereophotogrammetry, a diagnostic tool in orthodontics. Doctoral Dissertation, University of Zurich, Switzerland.
- Tolarova, M., & Harris, J. (1995). Reduced recurrence of orofacial clefts after periconceptional supplementation with high-dose folic acid and multivitamins. *Teratology*, 51(2), 71–78. <https://doi.org/10.1002/tera.1420510205>
- Toma, A. M., Zhurov, A. I., Playle, R., Marshall, D., Rosin, P. L., & Richmond, S. (2012). The assessment of facial variation in 4747 British school children. *European Journal of Orthodontics*, 34(6), 655–664. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjr106>

- Trotman, C. A. (2011). Faces in 4 dimensions: Why do we care, and why the fourth dimension? *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 140(6), 895–899. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2011.07.014>
- Trotman, C. A., Faraway, J. J., & Phillips, C. (2005). Visual and statistical modeling of facial movement in patients with cleft lip and palate. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 42(3), 245–254. <https://doi.org/10.1597/04-010.1>
- Trotman, C. A., Faraway, J. J., Losken, H. W., & van Aalst, J. A. (2007). Functional outcomes of cleft lip surgery. Part II: Quantification of nasolabial movement. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 44(6), 607–616. <https://doi.org/10.1597/06-125.1>
- Trotman, C. A., Faraway, J., Soltmann, R., Hartman, T., & van Aalst, J. (2013). Facial soft tissue dynamics before and after primary lip repair. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 50(3), 315–322. <https://doi.org/10.1597/12-080>
- Truelsen, T., Krarup, L. H., Iversen, H. K., Mensah, G. A., Feigin, V. L., Sposato, L. A., & Naghavi, M. (2015). Causes of Death Data in the Global Burden of Disease Estimates for Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Neuroepidemiology*, 45(3), 152–160. <https://doi.org/10.1159/000441084>
- van den Boogaard, M. J., Dorland, M., Beemer, F. A., & van Amstel, H. K. (2000). MSX1 mutation is associated with orofacial clefting and tooth agenesis in humans. *Nature Genetics*, 24(4), 342–343. <https://doi.org/10.1038/74155>
- van Der Meij, A. (1997). Van der Meij, A. J. W. (1995). Reliability and Reproducibility of the Landmarks of Postero-anterior Cephalometry. *Aarhus: Department of Orthodontics, Royal Dental College*.
- van Loon, B., Maal, T. J., Plooi, J. M., Ingels, K. J., Borstlap, W. A., Kuijpers-Jagtman, A. M., Spauwen, P. H., & Bergé, S. J. (2010). 3D Stereophotogrammetric assessment of pre- and postoperative volumetric changes in the cleft lip and palate nose. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 39(6), 534–540. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2010.03.022>
- van Loon, B., Reddy, S. G., van Heerbeek, N., Ingels, K. J., Maal, T. J., Borstlap, W. A., Reddy, R. R., Kuijpers-Jagtman, A. M., & Bergé, S. J. (2011). 3D

- stereophotogrammetric analysis of lip and nasal symmetry after primary cheiloseptoplasty in complete unilateral cleft lip repair. *Rhinology*, 49(5), 546–553. <https://doi.org/10.4193/Rhino.11.092>
- Vanderas, A. P. (1987). Incidence of cleft lip, cleft palate, and cleft lip and palate among races: a review. *The Cleft Palate Journal*, 24(3), 216–225.
- Veau, V. & Borel, S. (1931). *Division palatine*. Masson et Cie Editeurs.
- Vegter, F., & Hage, J. J. (2000). Standardized facial photography of cleft patients: just fit the grid?. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 37(5), 435–440. [https://doi.org/10.1597/1545-1569\\_2000\\_037\\_0435\\_sfpcp\\_2.0.co\\_2](https://doi.org/10.1597/1545-1569_2000_037_0435_sfpcp_2.0.co_2)
- Watson, A. (2004). Primary surgery. In A. Watson, D. Sell & P. Grunwell (Eds.), *Management of cleft lip and palate* (pp. 157-183). Whurr Publishers.
- Weinberg S. M. (2019). 3D stereophotogrammetry versus traditional craniofacial anthropometry: Comparing measurements from the 3D facial norms database to Farkas's North American norms. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 155(5), 693–701. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2018.06.018>
- Weinberg, S. M., Naidoo, S., Govier, D. P., Martin, R. A., Kane, A. A., & Marazita, M. L. (2006). Anthropometric precision and accuracy of digital three-dimensional photogrammetry: comparing the Genex and 3dMD imaging systems with one another and with direct anthropometry. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 17(3), 477–483. <https://doi.org/10.1097/00001665-200605000-00015>
- Welch, J., & Hunter, A. G. (1980). An epidemiological study of facial clefting in Manitoba. *Journal of Medical Genetics*, 17(2), 127–132. <https://doi.org/10.1136/jmg.17.2.127>
- Wyszynski, D. F., & Beaty, T. H. (1996). Review of the role of potential teratogens in the origin of human nonsyndromic oral clefts. *Teratology*, 53(5), 309–317. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9926\(199605\)53:5<309::AID-TERA5>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9926(199605)53:5<309::AID-TERA5>3.0.CO;2-W)

- Xia, J., Ip, H., Samman, N., Wang, D., Kot, C., Yeung, R., & Tideman, H. (2000). Computer-assisted three-dimensional surgical planning and simulation: 3D virtual osteotomy. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 29(1), 11–17.
- Xuan, Z., Zhongpeng, Y., Yanjun, G., Jiaqi, D., Yuchi, Z., Bing, S., & Chenghao, L. (2016). Maternal active smoking and risk of oral clefts: a meta-analysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 122(6), 680–690. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.08.007>
- Yamada, T., Mori, Y., Mishima, K., & Sugahara, T. (2003). Nasolabial and alveolar morphology following presurgical orthopaedic treatment in complete unilateral clefts of lip, alveolus and palate. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 31(6), 343–347. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2003.07.004>
- Yilmaz, H. N., Özbilen, E. Ö., & Üstün, T. (2019). The Prevalence of Cleft Lip and Palate Patients: A Single-Center Experience for 17 Years. *Turkish Journal of Orthodontics*, 32(3), 139–144. <https://doi.org/10.5152/TurkJOrthod.2019.18094>
- 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. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 58(12), 1526–1535. <https://doi.org/10.1177/1055665621990148>
- Zaidel, D. W., & Cohen, J. A. (2005). The face, beauty, and symmetry: perceiving asymmetry in beautiful faces. *The International Journal of Neuroscience*, 115(8), 1165–1173. <https://doi.org/10.1080/00207450590914464>