



Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
Mestrado Integrado em Medicina Dentária

**Influência das Fendas Lábio-Palatinas no Volume das Vias Aéreas
Superiores**

Soraia Correia

Orientador: Prof.^a Doutora Ana Abreu

Coorientador: Prof. Doutor Francisco Vale

Coimbra 2016

Influência das Fendas Lábio-Palatinas no Volume das Vias Aéreas Superiores

Correia S¹, Vale F², Maló L²

¹ Aluna do 5º ano do Mestrado Integrado em Medicina Dentária da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

² Professor da disciplina de Ortodontia da Área de Medicina Dentária da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Área de Medicina Dentária da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Avenida Bissaya Barreto, Bloco de Celas

3000 – 075 Coimbra

Telefone: +351 239484183

Fax: +351 239402910

Endereço eletrónico: soraia.lis.correia@gmail.com

Agradecimentos

À Prof.^a Doutora Luísa Maló, pelo apoio, partilha de conhecimentos e incentivo. Por toda a dedicação durante a realização deste trabalho e acima de tudo por ser um exemplo a seguir. Foi realmente um prazer tê-la como orientadora.

Ao Prof. Doutor Francisco Vale, coorientador, pelo rigor e facilidade de simplificar os problemas com que me deparava. Foi uma ajuda valiosa neste longo processo.

Ao Professor Doutor Francisco Caramelo, pela disponibilidade que demonstrou para o auxílio da análise estatística e todas as dúvidas que daí advinham.

À Dra. Inês Francisco, por todo o apoio e por ter abraçado este trabalho como seu, tornando mais fácil este caminho.

A todos os meus amigos e, especialmente, à Bárbara Gomes, por serem um pilar na construção deste trabalho, com quem podia sempre contar para o que precisasse.

À minha família, pelo apoio fundamental para que eu conseguisse realizar o meu sonho. São as pessoas a quem eu mais devo agradecer por tudo aquilo que alcancei até hoje e por aquilo que posso vir a alcançar. Amo-vos muito.

Resumo

Introdução: As fendas lábio-palatinas são uma malformação congênita craniofacial que afeta em média 1:700 recém-nascidos, sendo consideradas pela Organização Mundial de Saúde um problema de saúde pública. A sua etiologia é complexa e multifatorial e ocorrem quando há um erro no desenvolvimento facial, podendo apresentar vários fenótipos. Os portadores destas anomalias apresentam alterações anatómicas que podem influenciar o volume das vias aéreas superiores, estruturas que detêm várias funções importantes para a vida do indivíduo. Atualmente, é sugerido por vários autores que este estudo seja efetuado através de tomografias computadorizadas de feixe cônico pelas diversas vantagens que estas apresentam em comparação com outras técnicas imagiológicas.

Objetivo: Aferir, através de tomografias computadorizadas de feixe cônico, se o volume das vias aéreas superiores diminui com a presença de fendas lábio-palatinas.

Materiais e Métodos: Pesquisa eletrónica nas bases de dados MEDLINE/PubMed e EBSCO Dentistry & Oral Sciences Source e Academic Search Complete utilizando os conetores booleanos “AND” e “OR” e como palavras-chave: “cleft lip and palate”, “oral clefts”, “upper airway”, “upper airway volume”, “CBCT”, “cone beam computed tomography”.

A amostra do estudo é constituída por 50 pacientes portadores de fenda lábio-palatina (média de idade $12,2 \pm 3,6$) e 14 pacientes controlo (média de idade $18,1 \pm 3,2$) da consulta externa da Pós-graduação de Ortodontia da Área de Medicina Dentária da FMUC. A análise das vias aéreas superiores foi realizada em tomografias computadorizadas de feixe cônico, com técnicas de medição predefinidas. Na análise estatística recorreu-se a estatísticas de tendência central e para avaliar a diferença entre grupos utilizou-se o teste Kruskal-Wallis e testes post-hoc de Mann-Whitney, com correção de comparações múltiplas de Dunn-Sidak.

Resultados/Discussão: Observaram-se diferenças estatisticamente significativas entre o grupo controlo e os 5 grupos experimentais ($\chi^2(5) = 22,3$; $p < 0,01$). Relativamente ao tipo de fenda presente com o grupo controlo, observou-se que existem diferenças estatisticamente significativas nos grupos de fenda transforame unilateral esquerda ($p = 0,001$) e de fenda transforame bilateral ($p = 0,002$).

Conclusões: As fendas lábio-palatinas diminuem o volume das vias aéreas superiores, afetando significativamente a qualidade de vidas dos indivíduos. Assim, a elaboração de um correto plano do tratamento exige que seja tida em consideração esse volume. O estudo do volume das vias aéreas superiores demonstrou-se facilitado e mais preciso com o uso da tomografia computadorizada de feixe cônico.

Palavras-chave: “Fendas lábio-palatinas”, “Fenda préforame”, “Fenda transforame”, “Fenda pósforame”, “Vias aéreas superiores”, “Tomografia computadorizada de feixe cônico”

Abstract

Introduction: Cleft lip and palate is a congenital craniofacial malformation that affects roughly 1:700 newborns, being considered by the World Health Organization a public health problem. Its etiology is multifactorial and complex and occurs due to an error in facial development, and may show various phenotypes. Individuals with these anomalies have anatomical changes that can influence the volume of the upper airways, which hold several important functions for the life of the patient. Currently, like suggested by several authors, this study is more effected and precise with cone beam computed tomography in comparison with other radiographic techniques.

Objective: Analyze, by means of cone beam computed tomography, if the volume of the upper airways decreases with the presence of cleft lip and palate.

Materials and Methods: Search in electronic databases MEDLINE / PubMed and EBSCO Dentistry & Oral Sciences Source and Academic Search using the Boolean connector "AND" and "OR" and as keywords: "cleft lip and palate," "oral clefts", " upper airway ", " upper airway volume, "" CBCT ", " cone beam computed tomography. "

The sample of this study consists of 50 patients with cleft lip and palate (mean age 12.2 ± 3.6) and 14 patients control (mean age 18.1 ± 3.2) of FMUC's orthodontics post graduation. The upper airway analysis was done by cone beam computed tomography, with predefined measurement techniques. Central tendency statistics were done and to assess if there were significant differences between groups the Kruskal-Wallis test and tests post-hoc Mann-Whitney test were conducted, with correction for multiple comparisons of Dunn-Sidak.

Results/Discussion: There were statistically significant differences between the control group and the 5 experimental groups ($\chi^2(5) = 22.3$; $p < 0.01$). According to the type of cleft, the results showed that there were significant differences in the left unilateral trans-incisive foramen cleft group ($p = 0.001$) and bilateral trans-incisive foramen cleft group ($p = 0.002$).

Conclusions: Cleft lip and palate decrease the volume of the upper airway, significantly affecting the quality of life of individuals. Thus, the development of a correct treatment plan requires that consideration be given to this volume. The evaluation of the upper airways was easier and more accurate with the use of cone beam computed tomography.

Keywords: " Cleft lip and palate", "Pre-incisive foramen cleft", " Trans-incisive foramen cleft", "Post-incisive foramen cleft", "Upper airway", "Cone beam computed tomography"

Índice Geral

Índice de Figuras.....	vii
Índice de Tabelas.....	vii
Lista de Siglas e Acrónimos.....	viii
1. Introdução.....	1
1.1 Fendas Lábio-Palatinas.....	1
1.1.1 Classificação.....	1
1.1.2 Epidemiologia.....	2
1.1.3 Etiologia.....	3
1.1.4 Comorbidades.....	5
1.1.5 Tratamento.....	5
1.2 Vias Aéreas Superiores.....	6
1.3 Tomografia Computorizada de Feixe Cónico.....	7
1.4 Objetivo.....	7
2. Materiais e Métodos.....	8
2.1 Pesquisa Bibliográfica.....	8
2.2 Amostra.....	8
2.3 Análise das Vias Aéreas Superiores.....	9
2.4 Análise Estatística.....	13
3. Resultados.....	14
4. Discussão.....	18
5. Conclusões.....	23
6. Bibliografia.....	24

Índice de Figuras

Figura 1: Classificação de Spina: a) grupo 1- fenda préforame unilateral; b) grupo 1- fenda préforame bilateral; c) grupo 2- fenda transforame unilateral; d) grupo 2- fenda transforame bilateral; e) grupo 3- fenda pósforame.....	2
Figura 2: VAS - nasofaringe (cor de laranja), orofaringe (azul) e hipofaringe (verde)	7
Figura 3: Marcação dos pontos necessários para a elaboração do PHF, tendo disponíveis a vista axial (1) sagital (2), frontal (3) e uma terceira divisão que permite a rotação nos diversos sentidos (4). Sendo que, na cor amarela correspondem os pontos já marcados pelo examinador e a vermelho os pontos sugeridos, mas não efetuados, pelo próprio software..	10
Figura 4: Após marcação de todos os pontos pelo examinador é elaborado o PHF automaticamente pelo software, representado a verde	11
Figura 5: Marcação dos limites da área a ser analisada, sendo que o número 1 representa o limite anterior, 2 o limite superior, 3 o limite posterior e 4 o limite inferior. Estes limites podem ser ajustados tendo em conta as diferentes secções	11
Figura 6: Marcação do ponto de sensibilidade, onde foi selecionado um ponto com as características pretendidas, podendo para isso usar as diferentes secções.....	12
Figura 7: Selecionada a opção "Detectar Volume" o programa mostra a delimitação das áreas com os mesmos pontos que o selecionado e mede o volume, representado à esquerda.....	13
Figura 8: Diagramas dos resultados da pesquisa eletrónica por base de dados.....	14
Figura 9: (A) Representação gráfica do sexo feminino e sexo masculino na amostra e (B) do tipo de fenda presente na amostra	15
Figura 10: Diagrama de extremos e quartis mostrando a distribuição assimétrica existente em cada categoria.....	18

Índice de Tabelas

Tabela I: Filtros aplicados nas duas pesquisas bibliográficas efetuadas.....	8
Tabela II: Amostra de pacientes com FLP	8
Tabela III: Limites das VAS.....	9
Tabela IV: Dados e medições do volume das VAS dos grupos A, B e C	15
Tabela V: Dados e medições do volume das VAS dos grupos D, E e F.....	16
Tabela VI: Estatística de tendência central referente à média, desvio padrão, mediana e limite mínimo e máximo para cada categoria.....	17

Lista de Siglas e Acrónimos

2D: duas dimensões	MafB: homólogo B de fibrosarcoma musculoaponeurótico
3D: três dimensões	mm: milímetro
ADH1C: álcool desidrogenase classe 1	MMP3: matriz metalopeptidase 3
ANB: a de downs-nasion-b de downs	mSv: microsievert
ARHGAP29: Rho GTPase-ativação da proteína 29	MSX1 e MSX2: Msh homeobox 1 e 2
AXIN2: axin proteína-like	MTHFR: metilenotetrahidrofolato redutase
BMP4: proteína óssea morfogénica 4	-NS: não síndromica
cm: centímetro	PAX7 e PAX9: box pareado 7 e 9
CRISPLD2: proteína secretora rica em LCCL domínio containing 2	PHF: plano horizontal de frankfurt
DICOM: Comunicação de Imagens Digitais em Medicina	s: segundos
ENA: espinha nasal anterior	SATB2: Special AT-rich sequence-binding protein 2
FGF: fator de crescimento de fibroblastos	SN: sela-nasion
FL: fenda labial	SNA: sela-nasion-a de downs
FLP: fenda lábio palatina	SNB: sela-nasion-b de downs
FMUC: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra	SPRY2: sprouty homólogo 2
FOXE1: forkhead box E1	TAC: tomografia axial computadorizada
FP: fenda palatina	TBX10: T-box 10
GLI2: zinco finger 2	TCFC: tomografia computadorizada de feixe cónico
IRF6: fator regulador do interferão 6	TGF-α: fator de transformação do crescimento alfa
kV: quilovolt	TIMP2: inibidor 2 da metalopeptidase
LHX8: LIM homeobox 8	TRP: telerradiografia de perfil
mA: miliampere	VAX1: ventral anterior homeobox 1
	WNT: Wingless-type MMTV integration site

1. Introdução

As fendas lábio-palatinas (FLP) são uma malformação congênita craniofacial que ao afetarem tanto o próprio indivíduo como a família e sociedade são consideradas pela Organização Mundial de Saúde um problema de saúde pública ⁽¹⁻²⁸⁾. Os portadores destas anomalias apresentam alterações anatômicas que podem influenciar o volume das vias aéreas superiores (VAS), estruturas que detêm várias funções importantes para a vida do indivíduo ^(20,29,30).

1.1 Fendas Lábio-Palatinas

O desenvolvimento da face tem início na 4ª semana de vida intrauterina quando as células da crista neural migram para a região anterior ao encéfalo para formarem o processo nasofrontal e para a região do primeiro arco branquial, onde ajudarão a formar os processos mandibulares e maxilares. No processo nasofrontal vão desenvolver-se os placóides nasais que, por invaginação, darão origem aos processos nasais laterais e mediais. Da 6ª à 7ª semana de gestação, os processos maxilares crescem medialmente, aproximando-se dos processos nasais mediais e laterais até se fundirem e formarem o lábio superior e o palato primário. Assim se compreende que uma falha no processo de fusão destas estruturas dará origem a fendas que envolvam o lábio superior, alvéolo e/ou palato primário ^(2,28).

Da 7ª à 8ª semana de vida intrauterina forma-se o palato secundário, resultante da fusão de duas lâminas (processos palatinos) que emergem dos processos maxilares. Inicialmente estes processos crescem numa direção vertical ao longo dos bordos da língua que se encontra em desenvolvimento, passando de seguida a uma direção horizontal, começando a ganhar a forma original. Com o seu contínuo crescimento, estas lâminas acabam por se encontrar na linha média, sofrendo uma transformação epitelial-mesenquimal e apoptose, permitindo assim uma fusão completa. Deste modo, uma fenda palatina (FP) pode gerar-se a partir de uma falha nestes mecanismos, nomeadamente na proliferação das lâminas a partir dos processos maxilares ou durante a mesodermização, que impeça a fusão dos processos ^(2,25,28).

1.1.1 Classificação

Apesar de existirem várias classificações, uma das mais utilizadas é a proposta de Spina e col. (1972) que tem como referência anatômica o forame incisivo. Nesta classificação existem 4 grupos (Figura 1): (1) a fenda préforame incisivo pode ser unilateral/bilateral, direita/esquerda ou mediana e completa/incompleta, a fenda incompleta apresenta-se como fenda labial (FL) sem envolvimento do rebordo alveolar e a fenda completa apresenta envolvimento do mesmo; (2) a fenda transforame incisivo pode ser unilateral/bilateral, direita/esquerda ou mediana, afetando o lábio e o palato de forma sempre completa; (3) a

fenda pósforame incisivo é completa/incompleta, na forma completa, a fenda estende-se ao palato mole e duro alcançando o forame incisivo e na forma incompleta ou apenas envolve o palato mole, por exemplo, só ao nível da úvula, ou envolve parte do palato duro, não alcançando o forame incisivo; (4) as fendas raras da face, referindo-se a fendas que ocorrem em zonas distintas da face que não o lábio ou o palato ⁽³¹⁾.

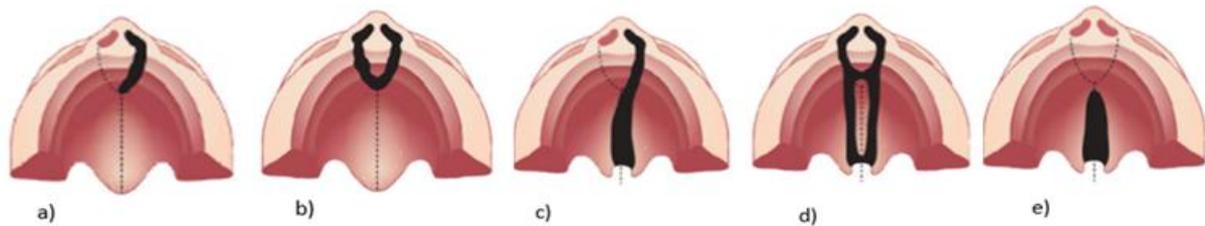


Figura 1: Classificação de Spina: a) grupo 1- fenda préforame unilateral; b) grupo 1- fenda préforame bilateral; c) grupo 2- fenda transforame unilateral; d) grupo 2- fenda transforame bilateral; e) grupo 3- fenda pósforame. (Adaptado de Brito e col., 2012)

As FLP podem ainda ser classificadas em síndrômicas ou não síndrômicas (FLP-NS) dependendo da sua etiologia e se estão associadas a outras anomalias ^(1-3,13,18,19,26,28,33).

1.1.2 Epidemiologia

Cerca de 2-5%, isto é, 0,36 em 1000, dos recém-nascidos a nível mundial são afetados com anomalias congénitas ^(3,6,20). De entre estas, as FLP são consideradas as mais frequentes, com uma prevalência em média de 1:700-1000 recém-nascidos, sendo que esta varia de acordo com as diferentes etnias, origem geográfica e nível socioeconómico ^(1-10;13,14,24,25,34,35). As FLP síndrômicas representam 30% dos nascimentos, com 600 síndromes associados já identificados, constituindo as FLP-NS 70% dos restantes casos ^(1,6,26,33).

Americanos Nativos e Asiáticos (1:500) são as populações que apresentam uma maior incidência de recém-nascidos com FLP-NS, seguidas pela população Caucasiana (1:1000) e, por último, pela população Africana (1:2500) ^(1-3,9,19,28,33).

A fenda combinada do lábio e palato não síndrômica é o tipo de fenda mais comum, com uma prevalência de 1-2:1000 nascimentos e a FP é a menos comum com 1:1500-2000 ^(24,26,33). Mais especificamente, na Europa, a taxa para a FLP é de 0,69-2,35:1000, sendo que em Espanha é de 0,99:1000; na Suécia de 2:1000; Alemanha de 1,39:1.000; Holanda de 1,35:1.000; Noruega de 1,33:1000; e na Dinamarca de 1,30:1.000 ^(3,7,28). Contudo, num estudo feito na Escócia, Irlanda e na região leste de Inglaterra há maior prevalência de FP (49-53%) em relação a outro tipo de fendas ⁽³⁶⁾.

Quanto à prevalência em relação ao género e considerando todos os grupos étnicos, a FL-NS associada ou não à FP é mais frequente no sexo masculino, cerca do dobro em relação ao sexo feminino, sendo a FP isolada a mais comum no sexo feminino ^(2-4,28,36).

Dividindo as FLP-NS em cada tipo, as fendas que envolvem o lábio são majoritariamente unilaterais (75%). De entre estas fendas unilaterais, as fendas do lado esquerdo são duas vezes mais comuns do que as do lado direito. De acordo com a população de estudo da FMUC, as FLP unilaterais esquerdas representam 52% e as fendas bilaterais e fendas unilaterais direitas representam 24% dessa população ^(2,28).

1.1.3 Etiologia

As FLP quando associadas a uma forma sindrômica têm como etiologia as alterações cromossômicas, a mutação de um único gene ou agentes teratogénicos ^(1,2,15,33). As FLP-NS tem uma etiologia mais complexa e multifatorial, onde a componente genética contrabalança os fatores ambientais e que ainda não está completamente compreendida ^(1-6,9-12,15,16,19,24-28,33-37).

Em relação à parte genética envolvida no processo de desenvolvimento das FLP-NS sabe-se que a presença de familiares portadores de FLP aumenta a probabilidade de se ter um recém-nascido afetado por esta malformação, o que está comprovado em estudos de análise de ligação genética feitos em gémeos ^(2,13,21,37). No caso das FL, o risco de desenvolvimento é 30-40 vezes maior quando há familiares de primeiro grau afetados ^(2,21).

Através de diversos estudos genéticos tem sido possível descobrir alguns genes ou loci genéticos, que devido a mutação são responsáveis pelas FLP-NS, como é o caso: *IRF6*, *MafB*, *ARHGAP29*, *8q24*, *VAX1*, *PAX7*, *PAX9*, *TGF- α* , *BMP4*, *MTHFR*, *SPRY2*, *FOXE1*, *GLI2*, *JAG2*, *LHX8*, *MSX1*, *MSX2*, *SATB2*, *SKI*, *TBX10*, *FGF*, *TIMP2*, *MMP3*, *CRISPLD2*, *AXIN2*, *WNT*, *miR-17-92* ^(2,5,9-12,15,16,18,21,24,26,28,33,34,37). Estes genes ou loci estão associados aos processos de proliferação, diferenciação e migração celular que ocorrem durante o desenvolvimento craniofacial e, por essa razão, qualquer variação destes poderá levar a uma malformação como as FLP. Contudo, apesar de já estarem atualmente confirmados alguns genes responsáveis pelo desenvolvimento da malformação em várias populações, existem outros que continuam a escapar à deteção pela genómica. Estes genes incógnitos continuam a ser alvo de investigação alargada, não só com o fito de os identificar, mas também de confirmar as suas interações e a sua expressão epigenética ^(2,5,9,10,26).

O facto da progenitora ser fumadora ativa ou passiva é um fator de risco, podendo elevá-lo até aos 20% ^(2,4,6,13,14,23,28,38). Este risco é maior para o desenvolvimento de FLP, principalmente bilaterais, do que para as FP e é mais significativo para o sexo feminino, apesar de haver aumento da probabilidade de ocorrência para ambos os sexos ^(4,14,38).

Relativamente aos hábitos alcoólicos, apesar de o álcool ser considerado um agente teratogénico, a sua relação com o desenvolvimento de FLP não apresenta relação direta de maneira consistente, mas quando associado a fatores genéticos como a variação do gene *ADH1C*, apresenta-se como forte responsável pela malformação ^(2,4,6,13,23,28).

Influência das Fendas Lábio-Palatinas no Volume das Vias Aéreas Superiores

A nutrição, tal como o peso ou a presença de diabetes, bem como os medicamentos tomados durante a gravidez são também fatores a ter em conta. O ácido fólico, o zinco e outros suplementos vitamínicos são frequentemente usados na prevenção, sendo que o ácido fólico parece ter um maior efeito na prevenção das FLP do que nas FP isoladas. Contrariamente, o ácido retinóico, ácido valpróico, fenitoína e topiramato poderão estar na origem de recém-nascidos portadores de FLP ^(1-3,13,23,28,39,40). A carbamazepina também indicada no tratamento da epilepsia, tem sido apontada como menos teratogénica do que o ácido valpróico, podendo ser a melhor opção terapêutica durante a gravidez ⁽⁴⁰⁾.

O uso de anti hipertensores é bastante comum devido ao aumento da hipertensão na gravidez, mas particularmente os bloqueadores β adrenérgicos quando usados no 1º trimestre mostraram estar associados ao desenvolvimento de anomalias congénitas como FLP, chegando a triplicar o risco. No entanto, esta conclusão não é observada linearmente em todos os estudos ⁽⁴¹⁾.

A medicação usada no tratamento da asma, tal como os agonistas adrenérgicos β -2, aumenta o risco de FLP, pelo que durante a gravidez a opção terapêutica deveria passar pela utilização de corticosteróides inaláveis que apresentam um menor risco etiológico ⁽⁴²⁾.

De entre os medicamentos mais prescritos durante a gravidez, os antibióticos são os mais comuns, logo após as vitaminas. A amoxicilina mostrou ser um fator de risco para o desenvolvimento de FLP, uma vez que apresenta capacidade para atravessar a placenta. Um facto interessante será a presença de uma estrutura química semelhante entre este grupo de antibióticos e o tabaco ⁽⁴³⁾.

A exposição a solventes orgânicos, quer seja por exposição laboral, quer seja pela proximidade a zonas industriais da progenitora é apontada como um fator de risco ^(1,14,28,44). Langlois e col. (2013) mostraram que hidrocarbonetos aromáticos policíclicos podem estar presentes no tabaco, alimentação, ambiente laboral ou de residência e têm associação com o desenvolvimento de FLP ⁽⁴⁵⁾.

A idade dos progenitores é também importante, sendo que, pais com idades superiores a 40 anos exibem um risco de 58% de ter um descendente com FP. Para as mães com o mesmo intervalo de idade o risco é de 28% para a FP e 56% para a FLP ^(1,28).

Foi ainda demonstrado que a consanguinidade aumenta a probabilidade de vir a ter um descendente com FLP, até em parentes de terceiro grau. A gravidade das FLP é também um fator para que haja um maior grau de recorrência no caso de consanguinidade de parentes em primeiro grau, assim como o seu tipo pode determinar a qual o tipo de fenda que pode ocorrer nestes casos ⁽¹⁾.

O período de gestação durante o qual a progenitora é exposta aos efeitos teratogénicos referidos anteriormente é um fator determinante, pois terá implicações no grau de

severidade ou até na possível não afetação do feto. Assim, quando expostas na 4^a à 8^a semana de gravidez, o potencial é particularmente bastante elevado, uma vez que é o período de desenvolvimento e diferenciação dos órgãos e tecidos ^(2,4,39).

1.1.4 Comorbidades

Recém-nascidos portadores de FLP apresentam um poder de sucção insuficiente, regurgitação do leite para a cavidade nasal e aspiração, que levam a que muitas vezes haja uma insuficiente ingestão de nutrientes e, conseqüentemente, a subnutrição, anemia e baixo crescimento. Comorbidades como otites, pneumonia e falta de audição são algumas das patologias prevalentes também presentes, assim como problemas emocionais e sociais que são significativos tanto para a família como para o próprio ^(1,2,4-6,22,29).

O facto destes pacientes terem uma higiene oral deficiente por medo de escovar a zona afetada, aumenta consideravelmente risco de cárie, potenciado eventualmente pela presença de hipoplasia do esmalte e pela alimentação, dado que os pais tendem a sobrecompensar as crianças portadoras desta patologia com alimentos ricos em hidratos de carbono simples. Além desta, outras anomalias dentárias como a presença de dentes supranumerários, hipodontia, dilaceração, *dens in dent*, dentes cónicos, geminação ou fusão são bastante prevalentes ^(7,8,25,28,33).

A presença de FLP pode ser indicadora da presença de um risco aumentado de desenvolver de cancro oral, da mama, cérebro e cólon, não só no portador mas também em membros da família, devido à possível presença de mutações nos diversos genes comuns entre as anomalias congénitas e os processos carcinogénicos ^(2,4,23,35).

Os portadores destas anomalias apresentam ainda diminuição do volume e função das VAS devido às alterações anatómicas induzidas pela patologia. Desvios do septo nasal, hipertrofia dos cornetos, constrição alar, esporão no vómer, constrição maxilar e retrognatia mandibular (presenciada durante o crescimento e aumento do ângulo SNB) e alteração das inserções dos músculos palatinos poderão estar presentes. Contudo, de referir, que estas alterações ocorrem não só pela presença da FLP, mas também pelo tratamento cirúrgico corretivo efetuado, que leva a sequelas como colapso ântero-posterior e transversal do maxilar, desvio centrípeto dento-alveolar e avanço da pré-maxila ^(20,28-30,46).

1.1.5 Tratamento

O tratamento das FLP passa por uma equipa multidisciplinar constituída pelo cirurgião maxilofacial e plástico, otorrinolaringologista, geneticista, anesthesiologista, terapeuta da fala, nutricionista, ortodontista, prostodontista e psicólogos, não devendo ser adiado, uma vez que pode acarretar más conseqüências futuras para o indivíduo ^(1,2,8,12,14,17,21,27,28).

O objetivo do tratamento passa por alcançar as condições ideais como harmonia facial e estética, integridade do palato primário e secundário, normalização da fonação e respiração, permeabilidade das vias aéreas, oclusão em classe I, normal função mastigatória e um correto desenvolvimento psicossocial ^(17,22,28,46).

Quando detetada a presença de FLP durante a gravidez deverá de imediato recorrer-se ao cirurgião e ao geneticista. Após o nascimento, dados as necessidades específicas durante a alimentação, poderá ser indispensável a colocação de um obturador palatino antes da realização dos procedimentos cirúrgicos, sendo também essencial o recurso ao aconselhamento nutricional e a métodos distintos a utilizar na alimentação ^(17,22). Com estes cuidados e atingindo os 4 meses de idade e, apesar de poucos ensaios clínicos controlados randomizados existirem atualmente sobre o tratamento das FLP, no Centro Hospitalar e Universitário da Universidade de Coimbra, deverá proceder-se ao encerramento do lábio aos 4-6 meses para as fendas do palato primário e transforame, e aos 10-12 meses para fendas do palato secundário. Ao atingir os 3 anos de idade deverá proceder-se à ortofonia e, quando haja essa necessidade, velofaringoplastia, sendo que, para fendas transforame esta deverá ocorrer até aos 4 anos juntamente com o encerramento do palato ⁽²⁸⁾.

A ortopedia dentofacial para corrigir o colapso sagital e transversal, através da máscara facial e disjunção palatina com quad-hélix ou aparelho de expansão removível, deverá ser efetuada no início da segunda infância. De igual modo, o tratamento ortodôntico, para correção do sector anterior, deverá ser efetuado 2 a 3 anos antes do início da adolescência, podendo ser necessário um enxerto ósseo secundário na zona afetada pela fenda. Atingido o máximo crescimento, poderá ser proposta a cirurgia ortognática para correção da classe III que se desenvolve e a cirurgia plástica para a rinoplastia e correção da cicatriz ⁽²⁸⁾.

1.2 Vias Aéreas Superiores

As VAS desempenham um papel importante na qualidade de vida, permitindo funções como a respiração, fonação e estando ainda implicadas na qualidade do sono. Pacientes com dificuldades respiratórias têm um risco aumentado de desenvolver doenças cardiovasculares, hipertensão e sonolência durante o dia. Devido à sua localização anatómica, movimentos mandibulares e maxilares realizados durante o tratamento podem induzir alterações nas dimensões das VAS. Assim, é necessário incluir a sua avaliação no plano de tratamento ortodôntico, de maneira a não se interferir negativamente e conseguir alcançar uma boa qualidade de vida para o indivíduo ^(20,29,30,46-48).

Anatomicamente as VAS dividem-se em três porções: a nasofaringe, a orofaringe e a hipofaringe (Figura 2). O limite superior é definido posteriormente pelas coanas e inferiormente por uma linha horizontal passando pelo palato mole e duro. O terço médio é definido superiormente pelo palato mole e inferiormente pela epiglote. Por último, a

hipofaringe é definida pelo osso hióide e epiglote superiormente e inferiormente pela junção da faringe e esófago ⁽²⁰⁾.

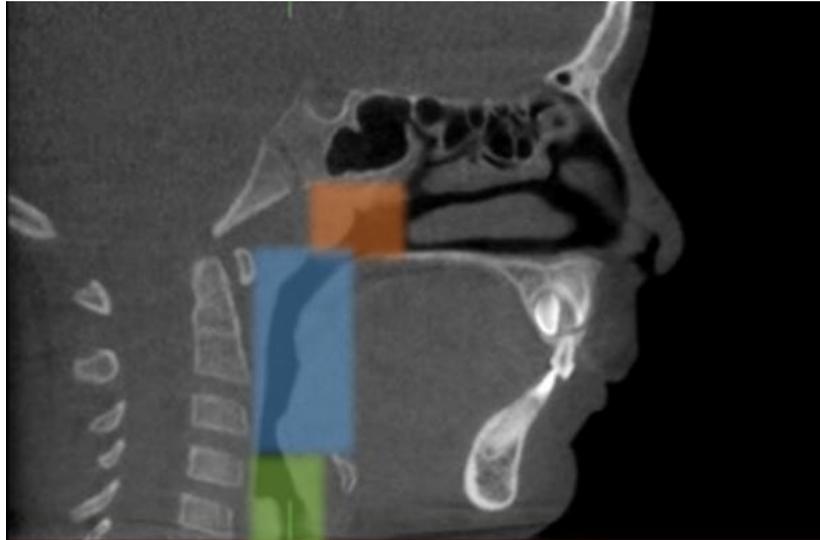


Figura 2: VAS - nasofaringe (cor de laranja), orofaringe (azul) e hipofaringe (verde). (Adaptado de Cheung T e col., 2012)

1.3 Tomografia Computorizada de Feixe Cônico

O diagnóstico complementar por imagens tem sido sempre um meio importante para a história clínica do paciente. As VAS podem ser analisadas por naso-endoscopia, pletismografia ou radiografias 2D, como telerradiografias de perfil da face (TRP) ou ortopantomografias. Estas últimas apresentam algumas limitações, uma vez que, sendo a estrutura a ser estudada tridimensional, a sua representação bidimensional acarreta distorções, baixa reprodutibilidade e sobreposições de estruturas. Assim, mais recentemente tem sido utilizada a tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) que permite uma avaliação a 3D. A TCFC possui variadas vantagens como a baixa radiação, rapidez na aquisição da imagem, boa precisão, boa reprodutibilidade e facilidade de manipulação ^(20,47,48,49).

1.4 Objetivo

A literatura já existente refere a prevalência de anomalias das VAS, como a diminuição do seu volume, em pacientes portadores de FLP. Assim, o objetivo deste trabalho é analisar em TCFC as VAS de pacientes portadores de FLP tratados na consulta externa da Pós-graduação de Ortodontia da Área de Medicina Dentária da FMUC, procurando determinar se nesta população portuguesa a presença da malformação afeta negativamente a volumetria das VAS e se varia consoante o fenótipo presente.

2. Materiais e métodos

2.1 Pesquisa Bibliográfica

Para este trabalho foi realizada uma pesquisa eletrónica nas bases de dados MEDLINE/PubMed e EBSCO Dentistry & Oral Sciences Source e Academic Search Complete utilizando os conectores booleanos “AND” e “OR” e como palavras-chave: “cleft lip and palate” ou “oral clefts”, “upper airway” ou “upper airway volume”, “CBCT” ou “cone beam computed tomography”.

Na primeira pesquisa efetuada, a 28 de novembro de 2015, na MEDLINE/PubMed obteve-se um total de 798 artigos após os filtros aplicados (tabela I). Posteriormente, procedeu-se à leitura dos resumos e selecionaram-se 249 artigos. Após exclusão de artigos com duplicação de informação, estudos de doentes sindrómicos ou raça não caucasiana, o total foi de 46 publicações.

Na segunda base de dados, na pesquisa realizada a 13 de janeiro de 2016, obteve-se um total de 17 artigos após os filtros aplicados (tabela I). Posteriormente à leitura integral dos artigos obteve-se um total de 2 publicações selecionadas.

Tabela I: Filtros aplicados nas duas pesquisas bibliográficas efetuadas.

1ª Pesquisa	2ª Pesquisa
<ul style="list-style-type: none"> • Estudos - meta-análise, revisão, revisão sistemática, ensaio clínico; • Disponibilidade - artigo integral disponível • Data de publicação - últimos 5 anos • Língua - inglesa e portuguesa 	<ul style="list-style-type: none"> • Disponibilidade - artigo integral disponível • Data de publicação - últimos 10 anos • Língua - inglesa e portuguesa

Acrescentando ainda dois artigos de interesse por pesquisa cruzada, o total de publicações utilizadas foi de 50.

2.2 Amostra

Para este estudo foram analisados as TCFC de doentes com FLP, obtendo-se uma amostra de 50 pacientes (média de idade $12,2 \pm 3.6$) da pós-graduação de Ortodontia da Área da Medicina Dentária da FMUC, dispostos na Tabela II de acordo com o tipo de fenda presente.

Tabela II: Amostra de pacientes com FLP.

Género	Fenda préforame	Fenda transforame unilateral direita	Fenda transforame unilateral esquerda	Fenda transforame bilateral	Fenda pósforame
21 F, 29 M	4	12	18	12	4

Para obtenção desta amostra foram excluídos todos os pacientes sem presença de FLP ou presença de FLP associada a síndromes, TCFC que não apresentassem as estruturas a ser utilizadas no estudo (Póron, Orbitário, Nasion, Basion, Mento, terceira vértebra cervical) ou com falta de resolução.

Como controlo foram utilizadas as TCFC de pacientes classe I esquelética da Pós-graduação de Ortodontia da Área da Medicina Dentária da FMUC, num total de 14 indivíduos (média de idades $18,1 \pm 3,2$), sendo 7 do sexo feminino e 7 do sexo masculino.

Nesta amostra os critérios de exclusão passaram por pacientes com defeitos congénitos, com sintomas de obstrução das VAS, que não apresentassem classe I esquelética ($SNA=82^\circ \pm 3$; $SNB=79^\circ \pm 3$; $ANB=2^\circ \pm 2$) e não apresentassem igualmente as estruturas necessárias a avaliar.

2.3 Análise das Vias Aéreas Superiores

A análise das VAS foi feita a partir da obtenção das TCFC que seguiam as seguintes condições durante a sua execução: paciente sentado, cabeça orientada para a frente, PIM, relaxamento da língua e lábios, respiração normal.

O programa utilizado para a aquisição destas imagens foi o iCAT Scanner (Imaging Sciences International, Hatfield PA, USA) com um protocolo de: 120 kV, 5 mA, 8,9 segundos de resolução, campo de visão de 16x11 ou 16x13 cm e voxel isotrópico de $0,3 \text{ mm}^3$.

De referir que as TCFC utilizadas tinham sido previamente realizadas por necessidade do plano de tratamento ortodôntico e não propositadamente para este estudo.

Após a aquisição das TCFC estas foram exportados em formato DICOM, para posterior análise das VAS no programa Nemoceph 3D-OS (Software Nemotec SL, Madrid, Spain).

Nas medições das VAS foram utilizados os seguintes critérios de execução, de maneira a aumentar a precisão: ordem aleatória para análise das TCFC, medições efetuadas 3 vezes, apenas um examinador e 2 dias de análise com um intervalo de 3 dias.

Para esta análise foi necessário definir limites previamente para demarcar a área a medir em todos os pacientes (Tabela III).

Tabela III: Limites das VAS.

Anterior	Superior	Posterior	Inferior
<ul style="list-style-type: none">• Perpendicular do Plano Horizontal de Frankfurt (PHF) até à Espinha Nasal Anterior (ENA)• Tangente da ENA até à parede anterior da nasofaringe• Tangente à parede lateral da faringe	<ul style="list-style-type: none">• PHF	<ul style="list-style-type: none">• Tangente à parede posterior da faringe	<ul style="list-style-type: none">• Paralela ao PHF ao nível da projeção ântero-inferior da 3ª Vértebra Cervical

Influência das Fendas Lábio-Palatinas no Volume das Vias Aéreas Superiores

A fim de obter orientação das imagens 3D e ainda o limite superior, recorreu-se ao PHF elaborado através da marcação dos pontos:

- PoR/L: porion direito e esquerdo marcados na porção mais superior do canal auditivo externo;
- OrR/L: orbitário direito e esquerdo marcados na porção mais inferior da órbita;
- N: Nasion, ponto mais anterior da sutura nasofrontal onde acaba o frontal e começam os ossos próprios do nariz;
- Ba: Basion, ponto inferior do bordo anterior do forame occipital, no local onde a goteira esfeno-occipital encontra a face exocraniana do occipital, sendo o ponto mais posterior e mais inferior do clivus;
- Me: Mento, ponto mais inferior e mais posterior da sínfise mentoniana.

Definidos os limites da área a estudar, inicia-se o processo de análise:

1º Passo: importar imagens 3D do paciente em estudo para o *software* de análise utilizado;

2º Passo: definir o PHF através da área designada “Cefalometria”, marcando os pontos PoR/L, OrR/L, N, Ba e Me (Figura 3 e 4);

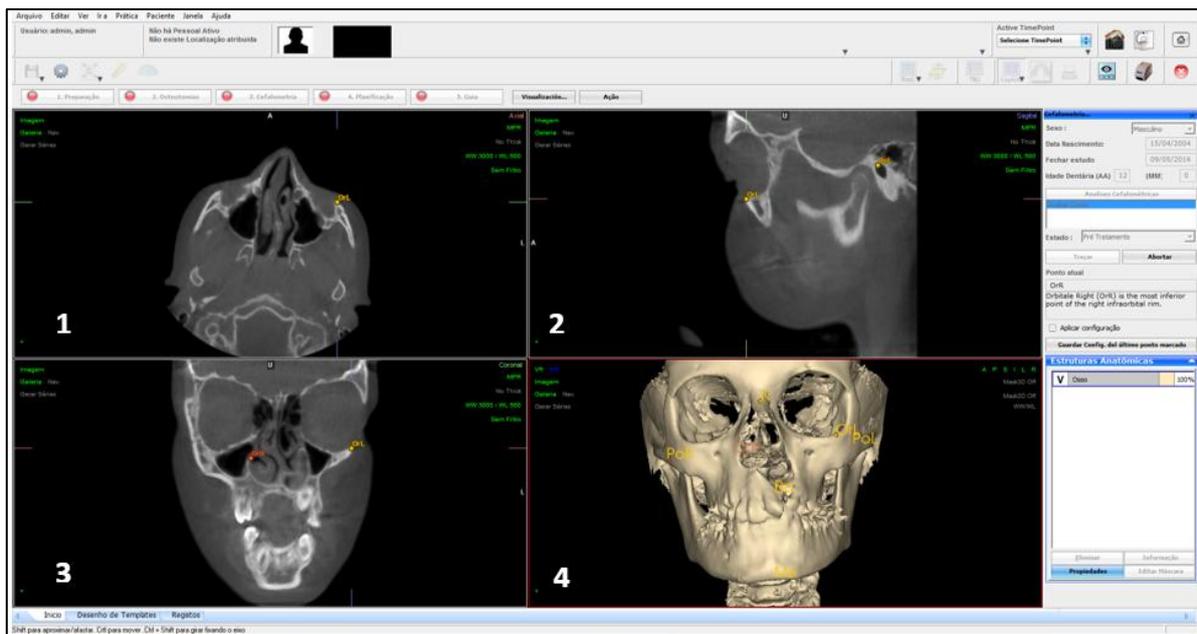


Figura 3: Marcação dos pontos necessários para a elaboração do PHF, tendo disponíveis a vista axial (1) sagital (2), frontal (3) e uma terceira divisão que permite a rotação nos diversos sentidos (4). Sendo que, na cor amarela correspondem os pontos já marcados pelo examinador e a vermelho os pontos sugeridos, mas não efetuados, pelo próprio *software*.

Influência das Fendas Lábio-Palatinas no Volume das Vias Aéreas Superiores

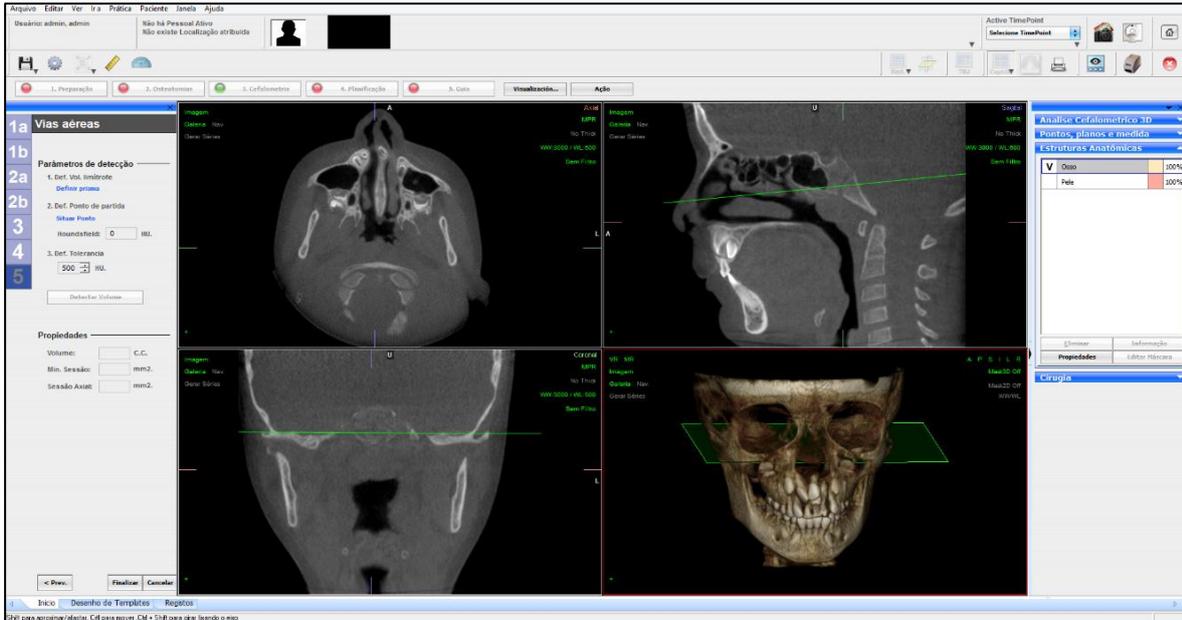


Figura 4: Após marcação de todos os pontos pelo examinador, é determinado o PHF automaticamente pelo software, representado a verde.

3º Passo: passar à área de “Preparação”, selecionar a aba 5 para as vias aéreas e definir a área de estudo pedida no ponto 1, consoante os limites anteriormente descritos (Figura 5);



Figura 5: Marcação dos limites da área a ser analisada, sendo que o número 1 representa o limite anterior, 2 o limite superior, 3 o limite posterior e 4 o limite inferior. Estes limites podem ser ajustados tendo em conta as diferentes secções.

Influência das Fendas Lábio-Palatinas no Volume das Vias Aéreas Superiores

4º Passo: consoante o ponto 2 e 3, definir um ponto de sensibilidade com -1000UH e 500 UH de tolerância (Unidades Hounsfield - referentes à densidade do ar), que ajudará na detecção de pontos com parâmetros semelhantes dentro da área definida (Figura 6);

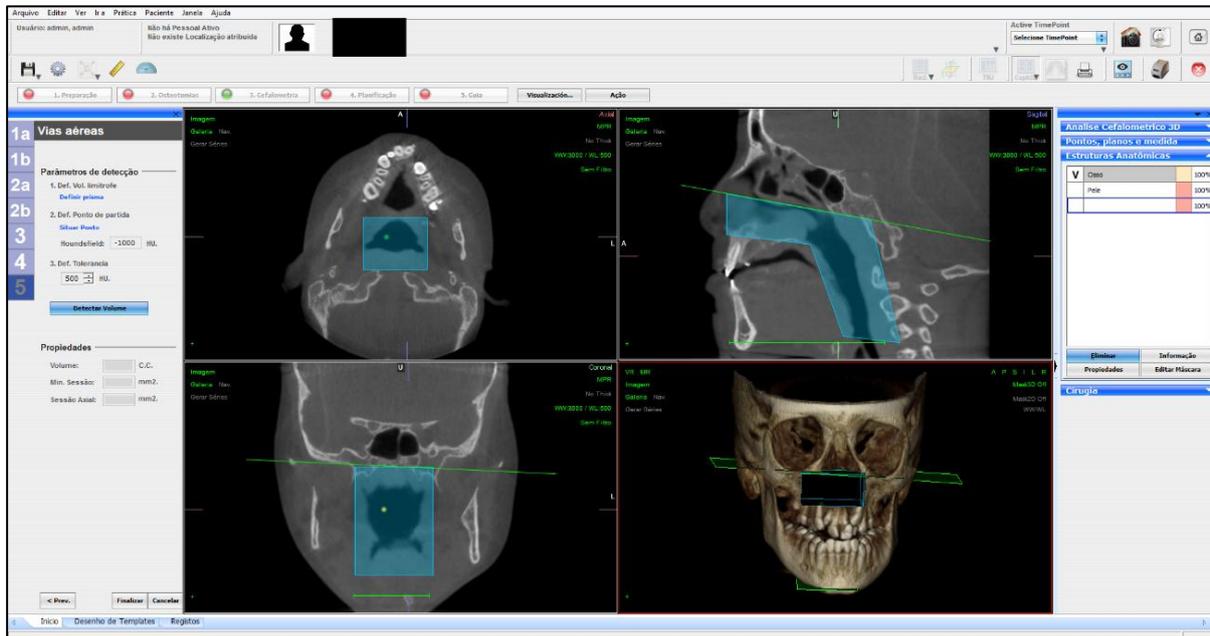


Figura 6: Marcação do ponto de sensibilidade, onde foi selecionado um ponto com as características pretendidas, podendo para isso usar-se as diferentes secções.

5º Passo: selecionar a opção “Detectar Volume” que automaticamente seleciona a área de interesse e nos fornece o volume das VAS em Cm^3 com arredondamento às centésimas (Figura 7).

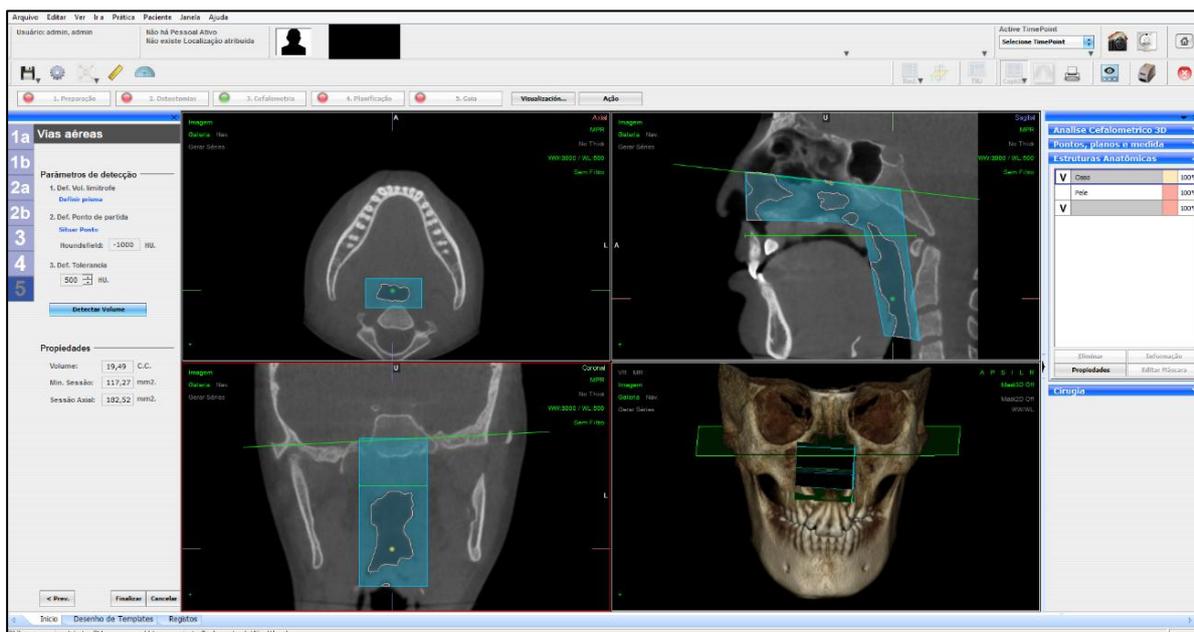


Figura 7: Selecionada a opção "Detectar Volume" o programa mostra a delimitação das áreas com os mesmos pontos que o selecionado e mede o volume, representado à esquerda da imagem.

Após concluídos todos os passos, o processo é repetido três vezes para cada paciente obtendo três medições do volume.

2.4 Análise Estatística

Inicialmente foi feita a média dos três volumes obtidos de cada paciente para posterior análise das variáveis.

A descrição das variáveis foi realizada com recurso a estatísticas de tendência central – média e mediana –, de dispersão – desvio padrão – e de localização – máximo e mínimo. Para avaliar diferenças entre os grupos optou por se usar o teste de Kruskal-Wallis após se ter verificado violação do pressuposto de normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. Realizaram-se testes post-hoc de Mann-Whitney, com correção de comparações múltiplas de Dunn-Sidak.

A análise de resultados foi feita na plataforma estatística IBM® SPSS® v20 (*SPSS, Inc, Chicago, IL*), onde se assumiu um nível de significância de 5% ($\alpha=0.05$) e um intervalo de confiança de 95% (IC₉₅).

3. Resultados

Para este trabalho foi realizada uma pesquisa eletrônica com os resultados representados na figura 8.

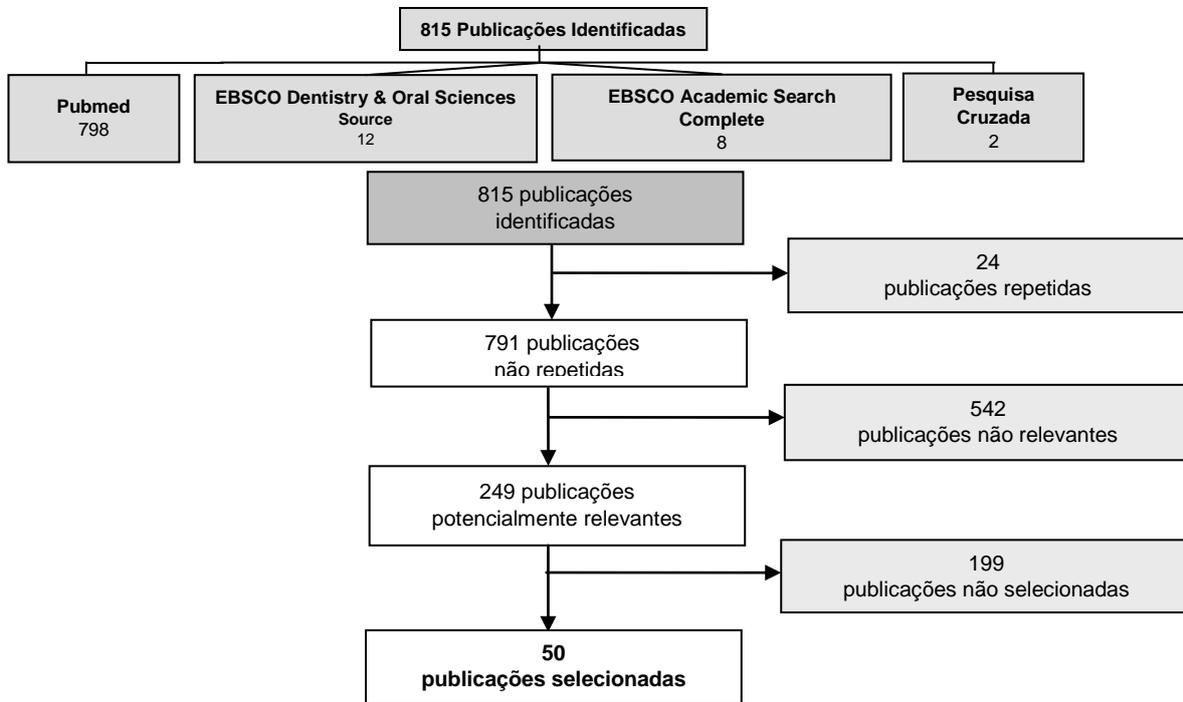


Figura 8: Diagramas dos resultados da pesquisa eletrônica por base de dados.

Na amostra, do total de 69 pacientes seguidos na consulta externa da Pós-graduação de Ortodontia da Área da Medicina Dentária da FMUC referenciados como doentes com FLP, 19 foram excluídos por não apresentarem FLP, as estruturas a ser utilizadas no estudo ou ainda pela falta de resolução das TCFC. Ficando a amostra reduzida a 50 pacientes (n=50) para avaliação, sendo que para uma segunda comparação foram divididos de acordo com o tipo de FLP apresentada.

Verificou-se a maior prevalência do Grupo D - fenda transforame unilateral esquerda (36%); seguida do Grupo C - fenda transforame unilateral direita e Grupo E - fenda transforame bilateral com a mesma prevalência (24%) e com uma menor prevalência o Grupo B - fenda préforame (8%) e grupo F - fenda pósforame (8%) (Figura 9).

Esta amostra apresentou uma maior prevalência de indivíduos do sexo masculino (58%) do que do sexo feminino (42%) (Figura 9).

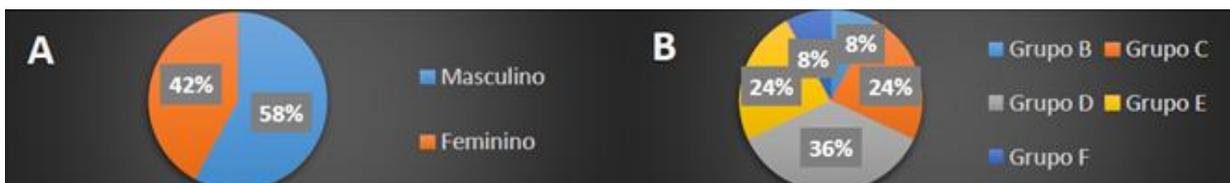


Figura 9: (A) Representação gráfica do sexo feminino e sexo masculino na amostra e (B) do tipo de fenda presente na amostra.

Influência das Fendas Lábio-Palatinas no Volume das Vias Aéreas Superiores

No grupo controlo foram excluídos 17 pacientes que apesar de não terem defeitos congénitos, obstrução das VAS e terem TCFC com as estruturas de interesse, não apresentavam classe I esquelética, obtendo-se uma amostra com 14 pacientes (grupo A) para avaliação. Nesta amostra (n=14), o sexo feminino e masculino dividiu-se de forma equitativa (50% F, 50% M).

Tal como referido anteriormente, neste estudo foram realizadas 3 medições do volume e efetuada a média para posterior análise estatística, como se observa na tabela IV e V.

Tabela IV: Dados e medições do volume das VAS dos grupos A, B e C.

Nome	Género	Idade	1º Medição	2º Medição	3ª Medição	Média
A1	F	21	30,33	26,98	30,01	29,11
A2	F	20	34,57	33,51	34,55	34,21
A3	F	13	24,34	23,93	24,20	24,16
A4	M	17	52,34	48,03	52,20	50,86
A5	F	20	29,41	29,74	29,41	29,52
A6	M	13	19,13	19,53	19,20	19,29
A7	F	16	28,29	28,54	28,40	28,41
A8	M	22	43,97	42,72	42,57	43,09
A9	M	22	32,02	31,87	31,90	31,93
A10	F	17	32,76	32,54	32,73	32,68
A11	M	14	34,33	32,40	32,99	33,24
A12	M	17	26,72	26,62	26,70	26,68
A13	F	22	29,78	29,64	29,69	29,70
A14	M	20	23,25	23,14	23,20	23,20
B1	M	14,7	32,14	31,48	31,12	31,58
B2	M	16,6	28,78	28,76	27,05	28,20
B3	M	14,8	33,26	32,01	30,88	32,05
B4	M	10,5	13,90	12,60	13,26	13,25
C1	M	13,5	25,80	27,57	29,91	27,76
C2	M	20,3	43,16	42,11	45,42	43,56
C3	M	10,9	19,38	19,64	19,60	19,54
C4	F	12,1	25,75	25,82	25,96	25,84
C5	F	8,11	9,30	9,30	9,40	9,33
C6	M	9,9	10,83	12,73	10,88	11,48
C7	M	14,9	30,98	29,88	31,64	30,83
C8	F	15,8	15,43	15,92	16,07	15,81
C9	M	12,1	23,91	25,04	24,76	24,57
C10	F	11,11	23,49	24,66	25,92	24,69
C11	M	11,9	23,52	26,20	21,66	23,79
C12	M	11,1	41,86	41,05	37,95	40,29

Tabela V: Dados e medições do volume das VAS dos grupos D, E e F.

Nome	Gênero	Idade	1º Medição	2º Medição	3ª Medição	Média
D1	F	9,7	15,31	15,81	15,87	15,56
D2	M	9,6	12,83	12,85	12,89	12,86
D3	M	10,5	24,36	23,91	23,21	23,83
D4	M	18	29,54	29,52	30,23	29,76
D5	M	6,4	8,71	8,84	9,01	8,85
D6	F	18,11	17,80	18,38	17,82	18,00
D7	F	14,1	20,03	20,09	20,08	20,07
D8	M	15,3	21,56	21,78	20,70	21,35
D9	M	16,1	26,48	26,68	28,88	27,35
D10	F	12,9	22,48	22,61	22,43	22,51
D11	M	12,3	17,15	12,27	11,89	13,77
D12	M	13	20,05	20,34	20,09	20,16
D13	F	12	20,64	20,59	20,38	20,54
D14	F	9,6	8,83	9,64	8,81	9,09
D15	M	9,11	13,76	13,39	13,52	13,56
D16	M	10,11	15,61	16,16	15,81	15,86
D17	M	12	9,48	8,87	10,05	9,47
D18	F	11,7	15,83	17,37	14,99	16,06
E1	M	22,1	63,77	65,72	67,35	65,61
E2	M	9	13,12	13,98	13,72	13,61
E3	F	5,9	10,77	10,23	10,66	10,55
E4	M	6,1	12,80	10,67	10,88	11,45
E5	F	6,11	8,51	7,48	7,28	7,76
E6	M	7,11	14,62	15,02	15,38	15,01
E7	F	13,8	18,34	19,30	19,12	18,92
E8	F	15,5	19,49	17,81	18,18	18,49
E9	F	11,1	24,19	24,00	23,95	24,05
E10	F	13,3	10,60	14,33	11,44	12,12
E11	M	7,7	14,74	14,97	14,71	14,81
E12	F	11,6	23,62	22,73	22,77	23,04
F1	F	18,3	30,62	28,01	28,42	29,02
F2	F	8,1	7,29	7,52	7,36	7,39
F3	M	13,7	23,57	24,01	22,80	23,46
F4	F	13,6	21,23	20,95	21,75	21,31

A tabela VI diz respeito à estatística de tendência central, dispersão e localização do volume das VAS para cada tipo de fenda. Verificou-se que o volume das VAS se encontra diminuído em todos os tipos de FLP, particularmente nas fendas transforame unilateral esquerda (Grupo D). Neste grupo a diminuição foi de 13,45 cm³, seguindo-se as fendas transforame bilateral (Grupo E) com uma diminuição de 11,53 cm³, as fendas pósforame (Grupo F) com 10,86 cm³, as fendas transforame unilateral direita (Grupo C) com 6,36 cm³ e, por último, as fendas préforame (Grupo B) onde o volume diminuiu em média 4,88 cm³.

Também quanto ao mínimo volume observado, este foi sempre mais baixo nos pacientes com FLP. O valor mais baixo esteve presente nos pacientes com fenda pósforame (7,39

Influência das Fendas Lábio-Palatinas no Volume das Vias Aéreas Superiores

cm³), seguidos pelos pacientes com fenda transforame bilateral (7,76 cm³), dos pacientes com fenda transforame unilateral esquerda (8,85 cm³), dos pacientes com fenda transforame unilateral direita (9,33 cm³) e, finalmente, os pacientes com fenda préforame (13,25 cm³).

Relativamente ao volume máximo, este apresentou-se também com valores mais baixos nos doentes com FLP, exceto no grupo de pacientes com fendas transforame bilaterais que apresentou um máximo de 65,61 cm³ superior ao do grupo controlo (50,86 cm³). Quanto aos restantes grupos experimentais, as fendas pósforame apresentaram o valor mais baixo para o volume máximo medido (29,02 cm³), seguidas das fendas transforame unilateral esquerda (29,76 cm³), fendas préforame (32,05 cm³) e, por fim, as fendas transforame unilateral direita (43,56 cm³).

Tabela VI: Estatística de tendência central referente à média, desvio padrão, mediana e limite mínimo e máximo para cada grupo.

Categoria	A (14)	B (4)	C (12)	D (18)	E (12)	F (4)
média ±	31,15	26,27	24,79	17,70	19,62	20,29
dp	±8,02	±8,85	±10,29	±6,03	±15,30	±9,20
mediana	29,61	29,89	24,63	17,03	14,91	22,39
min/max	19,29/50,86	13,25/32,05	9,33/43,56	8,85/29,76	7,76/65,61	7,39/29,02

No diagrama de extremos e quartis, demonstrando a distribuição de valores, é possível observar-se que a distribuição é assimétrica (Figura 10).

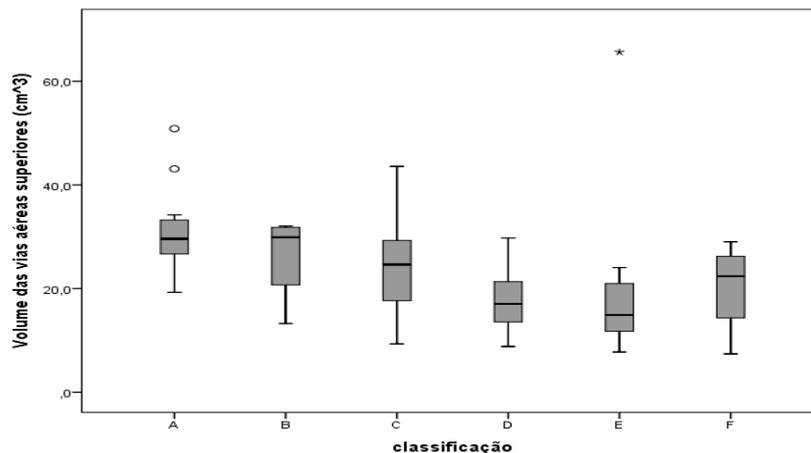


Figura 10: Diagrama de extremos e quartis mostrando a distribuição assimétrica existente em cada tipo de fenda.

Relativamente às diferenças entre o grupo controlo e os 5 grupos experimentais, observaram-se diferenças estatisticamente significativas ($\chi^2(5) = 22,3$; $p < 0,01$). Comparando o tipo de FLP presente com o grupo controlo verificou-se que existiram diferenças estatisticamente significativas entre a fenda transforame unilateral esquerda ($p = 0,001$) e a fenda transforame bilateral ($p = 0,002$).

4. Discussão

As VAS são estruturas onde, além de ocorrerem diversas interações complexas entre os elementos esqueléticos, músculos e tecidos moles, têm a capacidade de influenciar a harmonia facial e funções como a fonação e audição. Deste modo, durante a elaboração de um plano de tratamento ortodôntico torna-se fundamental a sua avaliação, para que se consiga uma reabilitação dentofacial estável do indivíduo portador de FLP ^(28-30,47).

Este facto é particularmente relevante, porque neste tipo de doentes a alteração das VAS é consequência da presença da FLP, devido quer à modificação do potencial do crescimento das estruturas anatómicas afetadas, mas também ao tratamento realizado. Com efeito, as FLP influenciam não só aparência estética, mas decorrem com todo um conjunto de alterações nas quais, por exemplo, a endognatia transversal do maxilar pode ser produto do processo de reparação pós-operatória por cicatrização que afeta anatomicamente e funcionalmente os músculos do palato e da faringe ^(20,28-30,46), como a posição mais inferior e anterior do osso hióide associada à presença de distúrbios respiratórios como apneia do sono e a adaptação da faringe que ocorre na presença de uma constrição nas VAS ⁽³⁰⁾.

Dado que estes fatores põem em causa o volume das VAS que contribuem para o correto desenvolvimento craniofacial, para uma correta respiração e fonação e até para a qualidade do sono, assim se compreende que para a manutenção ou restabelecimento de uma função normal se tenha em linha de conta esse volume durante a elaboração do plano de tratamento ortodôntico.

Vários trabalhos têm avaliado a permeabilidade das VAS através de estudos funcionais como a rinomanometria e pletismografia ^(20,48). Estudos baseados na rinomanometria demonstraram que indivíduos portadores de FLP bilaterais apresentavam uma redução de 41% do volume da via aérea nasal quando comparados com pacientes com FLP unilaterais que apresentavam uma redução de apenas 19%. Já a avaliação pela pletismografia mostrou que houve uma redução de 30% do volume da via aérea nasal nos pacientes portadores de FLP comparativamente a um grupo de controlo constituído por indivíduos não afetados pela patologia ⁽²⁰⁾.

Existem também outras opções para o estudo das VAS facilmente acessíveis aos ortodontistas que utilizam a TRP e a ortopantomografia, tiradas rotineiramente para a elaboração de planos de tratamentos ortodônticos. Estudos como o de Wermker e col. (2012), que avaliaram em TRP a configuração da base do crânio e as modificações na posição velofaríngea e do osso hióide em portadores de FLP, demonstraram que esta técnica permite, através de análise cefalométrica, detetar alterações nos portadores de FLP como a redução da altura facial, a retrognatia maxilar e mandibular ou uma posição mais inferior e anterior do hióide. De igual modo, sendo as amígdalas e adenóides visíveis nas

TRP, verificaram que nestes pacientes estas tinham o volume aumentado. Além disso, demonstraram também que apesar das dimensões das VAS se apresentarem significativamente diminuídas ao nível sagital, tinham um desenvolvimento aumentado no plano vertical, independentemente da idade dos indivíduos estudados ⁽³⁰⁾.

Vizzotto e col. (2012) por seu lado concluíram que não existem diferenças entre as TCFC e as TRP na avaliação de variáveis lineares das VAS quando utilizando o mesmo protocolo de aquisição de imagem. Verificaram que não há diferenças nas medições efetuadas ao nível da nasofaringe, havendo, no entanto, um aumento estatisticamente não significativo nas dimensões da orofaringe quando comparando o corte axial na TCFC e a reconstrução lateral na TCFC e na TRP, o que pode ser explicado pela interferência e sobreposição de estruturas. Efetivamente um dos problemas da TRP ou das imagens sagitais da TCFC é a sobreposição de estruturas ou a interferência de tecidos hipertróficos como as adenóides ou amígdalas. No entanto, este problema é facilmente colmatado quando se recorre à vista axial na TCFC ⁽⁴⁸⁾. Por outro lado, a informação fisiologicamente mais relevante é obtida a partir de imagens axiais perpendiculares à direção do fluxo de ar, mas a vista axial não é visualizada nas TRP, limitando, por isso, a sua utilização ⁽⁵⁰⁾.

Assim, apesar dos métodos para estudo da VAS que recorrem às TRP serem simples, viáveis e de baixo custo, são baseados em imagens 2D que permitem somente o estudo no plano sagital. Pelo facto de não descreverem a anatomia tridimensional, não permitem o estudo do diâmetro transversal, da área ou do volume das VAS ⁽⁴⁶⁾. Além desta desvantagem, a TRP apresenta várias limitações como o aumento e distorção da imagem, a sobreposição de estruturas e a dificuldade de definir limites ^(20,30,47,48). Consequentemente, apesar da utilização da TRP continuar a ser usual nestes estudos, esta demonstrou-se inadequada, sendo a TCFC a opção mais apropriada e aquela que é cada vez mais frequentemente aconselhada por vários autores ⁽⁴⁷⁾.

Atualmente, de modo a limitar os erros na fase de aquisição da imagem, recorre-se à tomografia axial computadorizada (TAC) ou à TCFC, técnicas imagiológicas que fornecem uma visão em três planos: axial, frontal e coronal. A TAC apresenta como desvantagem a alta radiação (860 mSv) quando comparada com a TCFC (69-560 mSv). De referir também que a TCFC apresenta como vantagens adicionais o baixo custo, uma melhor resolução, a geometria do feixe cónico, a precisão da imagem, a rapidez de obtenção da imagem e a redução dos artefactos ^(20,47,48).

A eficácia da TCFC na avaliação tridimensional das VAS foi comprovada por estudos como o de Cheung e Oberoi (2012) que analisaram o volume das VAS e as dimensões transversais ao nível da nasofaringe, orofaringe e hipofaringe em portadores de fendas unilaterais e fendas bilaterais completas. Os dados obtidos demonstraram não existirem

diferenças estatisticamente significativas entre o volume presente nos pacientes portadores de FLP (18,1 cm³) e no grupo controlo (15,1 cm³). De igual modo, a menor área medida não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre o grupo de FLP (115,7 mm²) e o grupo de controlo (113,8 mm²). No entanto, nos portadores de FLP a menor área correspondeu à secção da orofaringe, enquanto que no grupo controlo esta encontrava-se na junção da orofaringe com a hipofaringe. Já o comprimento da VAS foi significativamente diferente entre o grupo das FLP (60,6 mm) e o grupo de controlo (52,6 mm), não sendo detetadas diferenças estatisticamente significativas entre os sexos ⁽²⁰⁾.

Com base no exposto e dado que se pretendia avaliar o volume das VAS, neste trabalho foram utilizadas TCFC realizadas com o mesmo protocolo em todos os pacientes da amostra, reduzindo deste modo o erro radiológico.

O facto de se terem utilizado TCFC de pacientes portadores de FLP já realizadas e pertencentes à base de dados da Pós-Graduação de Ortodontia da Área de Medicina Dentária da FMUC limitou a seleção da idade dos indivíduos presentes quer nos grupos experimentais (12,2 ± 3,6) quer no grupo controlo (18,1 ± 3,2), impossibilitando que todos os grupos da amostra tivessem as mesmas médias de idades. De igual modo, o pequeno número de indivíduos presentes na amostra impediu que fosse possível efetuar uma comparação entre o volume das VAS no sexo feminino e no sexo masculino. A introdução destes vieses só poderá ser corrigida através de amostras maiores que permitam, além de comparações entre vários grupos com intervalos menores de idades bem definidos, permitam também a comparação também entre sexos.

A aquisição das imagens foi efetuada sob as mesmas condições, com todos os pacientes em posição vertical e analisadas de acordo com o mesmo plano de referência, o PHF. Esta uniformização é importante, uma vez que ocorre alteração no volume das VAS consoante a posição corporal ⁽⁴⁷⁾. Igualmente, há também alteração no volume medido conforme o ciclo respiratório do indivíduo no momento de aquisição da imagem. Durante a execução das TCFC utilizadas neste trabalho foi apenas pedido aos pacientes que respirassem normalmente, tornando impossível determinar a fase respiratória durante a qual a imagem foi adquirida. Este viés é, no entanto, questionável uma vez que a literatura refere que mesmo que o paciente interrompa a respiração, por vezes, o tempo de aquisição de imagem diminuto (4s), não há a certeza absoluta que a imagem seja obtida no momento exatamente pretendido em todos os casos ⁽⁴⁷⁾. Por outro lado, sendo a respiração uma atividade dinâmica, nunca será corretamente representada através de imagens estáticas ⁽²⁰⁾.

Encontram-se descrito vários métodos utilizados no estudo das VAS com recurso a TCFC. Muitos deles segmentam as VAS em duas: (1) nasofaringe e (2) orofaringe (48) ou três secções: (3) hipofaringe ⁽²⁰⁾. A eficácia da segmentação das VAS nas imagens de TCFC

analisadas pelo software de imagem foi comprovada mais recentemente no estudo de Celikoglu e col. (2014) que estudaram o volume das VAS numa amostra de portadores de FLP unilateral direita e esquerda. Neste trabalho foram definidos os limites para a área das VAS a ser analisada, dividindo-a nas secções nasofaringe e orofaringe. A comparação entre os volumes das secções definidas demonstrou que ao nível da orofaringe, este apresentava diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes portadores de FLP unilateral que tinham menor volume na área analisada do que os indivíduos do grupo controlo não portadores de FLP ⁽⁴⁷⁾.

No estudo agora realizado a segmentação das VAS em nasofaringe, orofaringe e hipofaringe não foi possível de realizar devido a limitações técnicas do programa de cefalometria utilizado, tendo apenas sido avaliado o volume total das VAS.

Na análise da imagem da TCFC, a etapa de marcação de pontos e limites é essencial à reprodutibilidade do método. Sendo uma fase subjetiva, quando executada seguindo as mesmas regras e feita pelo mesmo examinador, permite eliminar a possibilidade de erro nas medições. Assim, no trabalho agora efetuado foi feita a limitação da área a ser estudada, que fosse facilmente marcada, mas com eficácia. A análise foi efetuada pelo mesmo operador e com um intervalo de 3 dias permitindo uma maior fiabilidade na marcação da área. Além destes fatores, as medições foram executadas 3 vezes para cada paciente e utilizada a média, também com o intuito de se aproximar do valor real e reduzir o erro.

Neste trabalho, contrariamente a alguns estudos atrás referidos, optou-se por dividir a amostra de portadores de FLP de acordo com o tipo de fenda presente com o objetivo de determinar se haveria diferenças entre eles no volume das VAS. Os resultados obtidos demonstraram que existem diferenças estatisticamente significativas entre o volume das VAS da amostra total de pacientes portadores de FLP (21,73 cm³) e o grupo controlo (31,15 cm³), apresentando os portadores de FLP uma diminuição desse volume (p<0,01). Estes dados não são concordantes com os resultados obtidos por Cheung e Oberoi (2012) que demonstraram não haver diferenças estatisticamente significativas entre os portadores de FLP e os indivíduos do grupo de controlo não portadores de FLP. Mas são concordantes com os resultados obtidos por Celikoglu e col. (2014) que demonstraram haver diferenças estatisticamente significativas entre o volume total das VAS, estando este também diminuído nos portadores de FLP. As diferenças entre o tipo de fenda presente nas amostras, entre as idades dos grupos teste e do grupo de controlo poderão eventualmente justificar a diferença de resultados obtidos nos trabalhos.

No que diz respeito ao tipo de fenda presente, os resultados do estudo atualmente realizado demonstraram existir diferenças estatisticamente significativas para o grupo com fenda transforame unilateral esquerda (p=0,001) e transforame bilateral (p=0,002), ambas com

volumes das VAS diminuídos, particularmente a transforame bilateral. Os dados agora obtidos permitem inferir que, eventualmente, as maiores alterações morfológicas devidas a grandes perdas teciduais induzidas, quer pela presença de uma FLP mais complexa ou pelos procedimentos cirúrgicos efetuados para a corrigir comprometem as VAS, levando a uma diminuição do seu volume total.

A diminuição de volume total das VAS em pacientes portadores de FLP demonstrado neste estudo faz aumentar o interesse no efeito dos movimentos esqueléticos efetuados ao nível do maxilar e mandíbula. As VAS estão anatomicamente ligadas ao maxilar e à mandíbula e os indivíduos portadores de FLP, devido às suas necessidades de tratamento específicas, são sujeitos a tratamento não só ortodôntico, mas também ortopédico e cirúrgico durante um longo período de tempo ⁽²⁸⁾. Qualquer manobra terapêutica, cirúrgica ou ortopédica, que implique principalmente o recuo da posição mandibular pode traduzir-se na diminuição do volume das VAS com as consequentes sequelas, particularmente na função respiratória, o que interfere com a qualidade de vida do paciente. Uma vez que este tipo de pacientes são de um modo geral retrognatas maxilares e mandibulares ⁽³⁰⁾, a correção do perfil destes indivíduos através de movimentos protrusivos de ambos os maxilares traduz-se naturalmente num aumento do volume das VAS e melhoria da função respiratória. Este facto foi comprovado por Zhen Fu e col. (2016) que verificaram que a protrusão maxilar, além de corrigir a mordida cruzada anterior leva a um aumento não só da componente sagital, mas também da componente transversal das VAS por adaptação neuromuscular. Ao nível das secções das VAS, os autores verificaram que o volume aumentou não só ao nível da nasofaringe, mas também da orofaringe devido à nova posição quer do maxilar, quer da língua ⁽⁴⁶⁾.

Assim, como perspectiva futura pondera-se analisar os efeitos no volume das VAS dos vários tipos de terapêutica ortodôntica, ortopédica e cirúrgica efetuada no tratamento destes pacientes portadores de FLP.

5. Conclusões

Os dados obtidos neste trabalho permitem concluir que:

1. Existem diferenças estatisticamente significativas para os diferentes tipos de FLP, sendo a fenda transforame unilateral esquerda e a fenda transforame bilateral aquelas que decorrem com a maior diminuição de volume das VAS.
2. As maiores alterações morfológicas presentes em fendas mais complexas traduzem-se em alterações das VAS que decorrem com a diminuição do seu volume total.
3. A diminuição do volume das VAS observada na fenda transforame unilateral esquerda e transforame bilateral indica que, pelo menos neste tipo de fendas, a decisão terapêutica deverá ter em consideração o seu volume inicial e deverá ser programado um plano de tratamento que idealmente inclua o aumento do volume destas VAS.
4. O recurso à TCFC e a avaliação das imagens obtidas através de *softwares* que permitem a manipulação dessas imagens e medições mais precisas, é um método excelente para determinar o volume das VAS.
5. São necessárias amostras maiores que permitam não só a comparação de resultados entre grupos com limites de idade menores e bem definidos, mas também a comparação entre sexos.

6. Bibliografia

- 1- Gil-da-Silva-Lopes VL, Monlleó IL. Risk factors and the prevention of oral clefts. *Braz Oral Res.* 2014;28:1-5.
- 2- Leslie EJ, Marazita ML. Genetics of cleft lip and cleft palate. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2013;163(4):246-58.
- 3- Cuozzo FDM, Espinosa MM, da Silva KTS, de Barros YBAM, Bandeca MC, Aranha AMF, et al. Cleft lip and palate in a Brazilian subpopulation. *J Int Oral Health.* 2013;5(4):15-20.
- 4- Martelli DRB, Coletta RD, Oliveira EA, Swerts MSO, Rodrigues LAM, Oliveira MC, et al. Association between maternal smoking, gender, and cleft lip and palate. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015;81(5):514-19.
- 5- Lu X-C, Yu W, Tao Y, Zhao P-L, Li K, Tang L-j, et al. Contribution of Transforming Growth Factor α Polymorphisms to Nonsyndromic Orofacial Clefts: A HuGE Review and Meta-Analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2013;179(3):267-15.
- 6- Falagan-lotsch P, Lopes TS, Kuchler EC, Tannure PN, Costa MC, Amorim LMF, et al. The functional EGF+61 polymorphism and nonsyndromic oral clefts susceptibility in a Brazilian population. *J Appl Oral Sci.* 2015;23:390-96.
- 7- Sundell AL, Ullbro C, Marcusson A, Twetman S. Comparing caries risk profiles between 5- and 10- year-old children with cleft lip and/or palate and non-cleft controls. *BMC Oral Health.* 2015;15(1):1-6.
- 8- Răducanu AM, Didilescu AC, Feraru I-V, Dumitrache MA, Hăntoioi TA, Ionescu E. Considerations on morphological abnormalities of permanent teeth in children with cleft lip and palate. *Rom J Morphol Embryol.* 2015;56(2):453.
- 9- Jia Z, Leslie EJ, Cooper ME, Butali A, Standley J, Rigdon J, et al. Replication of 13q31.1 association in nonsyndromic cleft lip with cleft palate in Europeans. *Am J Med Genet A.* 2015;167(5):1054-60.
- 10- Kempa I, Ambrozaityte L, Stavusis J, Akota I, Barkane B, Krumina A, et al. Association of BMP4 polymorphisms with non-syndromic cleft lip with or without cleft palate and isolated cleft palate in Latvian and Lithuanian populations. *Stomatologija.* 2014;16(3):94-101.
- 11- Letra A, Maili L, Mulliken JB, Buchanan E, Blanton SH, Hecht JT. Further Evidence Suggesting a Role for Variation in ARHGAP29 in Nonsyndromic Cleft Lip/Palate. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014;100(9):679-85.
- 12- Letra A, Zhao M, Silva RM, Vieira AR, Hecht JT. Functional Significance of MMP3 and TIMP2 Polymorphisms in Cleft Lip/Palate. *J Dent Res.* 2014;93(7):651-6.
- 13- Garg P, Ludwig KU, Böhmer AC, Rubini M, Steegers-Theunissen R, Mossey PA, et al. Genome-wide analysis of parent-of-origin effects in non-syndromic orofacial clefts. *Eur J Hum Genet.* 2014;22(6):822-30.

- 14- Ramakrishnan A, Lupo PJ, Agopian AJ, Linder SH, Stock TH, Langlois PH, et al. Evaluating the effects of maternal exposure to benzene, toluene, ethyl benzene, and xylene on oral clefts among offspring in Texas: 1999-2008. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2013;97(8):532-37.
- 15- de Aquino SN, Messetti AC, Bagordakis E, Martelli-Júnior H, Swerts MSO, Graner E, et al. Polymorphisms in FGF12, VCL, CX43 and VAX1 in Brazilian patients with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *BMC Med Genet.* 2013;14:53-53.
- 16- Smane L, Pilmane M, Akota I. Apoptosis and MMP-2, TIMP-2 expression in cleft lip and palate. *Stomatologija.* 2013;15(4):129-34.
- 17- de Ladeira PRS, Alonso N. Protocols in Cleft Lip and Palate Treatment: Systematic Review. *Plast Surg Int.* 2012;2012:9.
- 18- Letra A, Fakhouri W, Fonseca RF, Menezes R, Kempa I, Prasad JL, et al. Interaction between IRF6 and TGFA Genes Contribute to the Risk of Nonsyndromic Cleft Lip/Palate. *PLoS One.* 2012;7(9):e45441.
- 19- Leslie EJ, Mansilla MA, Biggs LC, Schuette K, Bullard S, Cooper M, et al. Expression and mutation analyses implicate ARHGAP29 as the etiologic gene for the cleft lip with or without cleft palate locus identified by genome wide association on chromosome 1p22. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012;94(11):934-42.
- 20- Cheung T, Oberoi S. Three Dimensional Assessment of the Pharyngeal Airway in Individuals with Non-Syndromic Cleft Lip and Palate. *PLoS One.* 2012;7(8):e43405.
- 21- Jugessur A, Skare Ø, Lie RT, Wilcox AJ, Christensen K, Christiansen L, et al. X-Linked Genes and Risk of Orofacial Clefts: Evidence from Two Population-Based Studies in Scandinavia. *PLoS One.* 2012;7(6):e39240.
- 22- Bansal R, Kumar Pathak A, Bhatia B, Gupta S, Kumar Gautam K. Rehabilitation of a One-day-Old Neonate with Cleft Lip and Palate using Palatal Obturator: A Case Report. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2012;5(2):145-47.
- 23- Minguzzi S, Molloy AM, Peadar K, Mills J, Scott JM, Troendle J, et al. Genotyping of a tri-allelic polymorphism by a novel melting curve assay in MTHFD1L: an association study of nonsyndromic Cleft in Ireland. *BMC Med Genet.* 2012;13:29-29.
- 24- Letra A, Bjork B, Cooper ME, Szabo-Rogers H, Deleyiannis FWB, Field LL, et al. Association of AXIN2 with non-syndromic oral clefts in multiple populations. *J Dent Res.* 2012;91(5):473-8.
- 25- Pegelow M, Alqadi N, Karsten AL. The prevalence of various dental characteristics in the primary and mixed dentition in patients born with non-syndromic unilateral cleft lip with or without cleft palate. *Eur J Orthod.* 2012;34(5):561-70.

- 26- Letra A, Menezes R, Cooper ME, Fonseca RF, Tropp BS, Govil M, et al. CRISPLD2 variants including a C471T silent mutation may contribute to nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Cleft Palate Craniofac J*. 2011;48(4):363-70.
- 27- Roosenboom J, Saey I, Peeters H, Devriendt K, Claes P, Hens G. Facial Characteristics and Olfactory Dysfunction: Two Endophenotypes Related to Nonsyndromic Cleft Lip and/or Palate. *Biomed Res Int*. 2015;2015:8.
- 28- Albergaria M, Francisco I, Bento S, Maló AL, Vale F. Fendas Lábio-Palatinas: Protocolo de atuação. *O JDentistry*. 2015;2015:3.
- 29- Smith CB, Walker K, Badawi N, Waters KA, MacLean JE. Impact of Sleep and Breathing in Infancy on Outcomes at Three Years of Age for Children with Cleft Lip and/or Palate. *Sleep* 2014;37(5):919-25.
- 30- Wermker K, Jung S, Joos U, Kleinheinz J. Nasopharyngeal Development in Patients with Cleft Lip and Palate: A Retrospective Case-Control Study. *Int J Otolaryngol*. 2012;2012:458507.
- 31- Vettore MV, Sousa Campos AE. Malocclusion characteristics of patients with cleft lip and/or palate. *Eur J Orthod*. 2011;33(3):311-7.
- 32- Brito LA, Meira JGC, Kobayashi GS, Passos-Bueno MR. Genetics and Management of the Patient with Orofacial Cleft. *Plast Surg Int*. 2012;2012:11.
- 33- Fontoura C, Silva RM, Granjeiro JM, Letra A. Further evidence of association of ABCA4 gene with cleft lip/palate. *Eur J Oral Sci*. 2012;120(6):553-57.
- 34- Letra A, Silva RM, Motta LG, Blanton SH, Hecht JT, Granjeiro JM, et al. Association of MMP3 and TIMP2 Promoter Polymorphisms with Nonsyndromic Oral Clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012;94(7):540-48.
- 35- Andrade Filho PA, Letra A, Cramer A, Prasad JL, Garlet GP, Vieira AR, et al. Insights from studies with oral cleft genes suggest associations between WNT-pathway genes and risk of oral cancer. *J Dent Res*. 2011;90(6):740-6.
- 36- Carroll K, Mossey PA. Anatomical Variations in Clefts of the Lip with or without Cleft Palate. *Plast Surg Int*. 2012;2012:6.
- 37- Wang J, Bai Y, Li H, Greene SB, Klysiak E, Yu W, et al. MicroRNA-17-92, a Direct Ap-2 α Transcriptional Target, Modulates T-Box Factor Activity in Orofacial Clefting. *PLoS Genet*. 2013;9(9):e1003785.
- 38- Jugessur A, Wilcox AJ, Murray JC, Gjessing HK, Nguyen TT, Nilsen RM, et al. Assessing the impact of nicotine dependence genes on the risk of facial clefts: An example of the use of national registry and biobank data. *Nor Epidemiol*. 2012;21(2):241-50.

- 39- Margulis AV, Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Mittleman MA, Glynn RJ, et al. Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(5):405.e1-05.e7.
- 40- Jentink J, Dolk H, Loane MA, Morris JK, Wellesley D, Garne E, et al. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ*. 2010;341:c6581
- 41- Yakoob MY, Bateman BT, Ho E, Hernandez-Diaz S, Franklin JM, Goodman JE, et al. The risk of congenital malformations associated with exposure to beta-blockers early in pregnancy: a meta-analysis. *Hypertension* 2013;62(2):375-81.
- 42- Garne E, Hansen AV, Morris J, Zaupper L, Addor MC, Barisic I, et al. Use of asthma medication during pregnancy and risk of specific congenital anomalies: A European case-malformed control study. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1496-502.e1-7.
- 43- Lin KJ, Mitchell AA, Yau W-P, Louik C, Hernández-Díaz S. Maternal Exposure to Amoxicillin and the Risk of Oral Clefts. *Epidemiology*. 2012;23(5):699-705.
- 44- Brender JD, Shinde MU, Zhan FB, Gong X, Langlois PH. Maternal residential proximity to chlorinated solvent emissions and birth defects in offspring: a case-control study. *Environ Health*. 2014;13:96.
- 45- Langlois PH, Hoyt AT, Lupo PJ, Lawson CC, Waters MA, Desrosiers TA, et al. Maternal occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and risk of oral cleft-affected pregnancies. *Cleft Palate Craniofac J*. 2013;50(3):337-46.
- 46- Fu Z, Lin Y, Ma L, Li W. Effects of maxillary protraction therapy on the pharyngeal airway in patients with repaired unilateral cleft lip and palate: A 3-dimensional computed tomographic study *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2016;149(5):673-82.
- 47- Celikoglu M, Buyuk SK, Sekerci AE, Ucar FI, Cantekin K. Three-dimensional evaluation of the pharyngeal airway volumes in patients affected by unilateral cleft lip and palate. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2014;145(6):780-6.
- 48- Vizzotto MB, Liedke GS, Delamare EL, Silveira HD, Dutra V, Silveira HE. A comparative study of lateral cephalograms and cone-beam computed tomographic images in upper airway assessment. *Eur J Orthod*. 2012;34(3):390-3.
- 49- Scarfe WC, Li Z, Aboelmaaty W, Scott SA, Farman AG. Maxillofacial cone beam computed tomography: essence, elements and steps to interpretation. *Aust Dent J*. 2012;57 Suppl 1:46-60.
- 50 - Isono S, Morrison DL, Launois SH, Feroah TR, Whitelaw WA, et al. Static mechanics of the velopharynx of patients with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 1993;75: 148–54.