



CESPU
INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Os efeitos do molde nasoalveolar no tratamento de pacientes com fenda lábio-palatina

Revisão Sistemática

Hélia Licínia Couto Garcês

Dissertação conducente ao **Grau de Mestre em Ortodontia**

Gandra, junho de 2023

Hélia Licínia Couto Garcês

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Ortodontia

**Os efeitos do molde nasoalveolar no tratamento de pacientes
com fenda lábio-palatina**

Revisão Sistemática

Trabalho realizado sob a Orientação de
Professora Doutora Teresa Vale e Coorientação
Professora Doutora Primavera Sousa Santos

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Eu, acima identificado, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

Declaração do Orientador

Eu, **Teresa Vale**, com a categoria profissional de Professora Auxiliar do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, tendo assumido o papel de Orientadora da dissertação intitulada “**Os efeitos do molde nasoalveolar no tratamento de pacientes com fenda lábio-palatina**”, da aluna Hélia Licínia Couto Garcês do Mestrado de Ortodontia.

Declaro que sou de parecer favorável para que a Dissertação possa ser depositada para análise do Arguente do Júri nomeado para o efeito para Admissão a provas públicas conducentes à obtenção do Grau de Mestre.

Gandra, 05 de Junho de 2023,



Agradecimentos

Deixo aqui um agradecimento especial...

...À DEUS por ajudar-me a não desistir nos meus momentos de “não acreditar”.

...À minha família por serem o meu pilar de conforto e incentivo... Aos meus pais, pelo seu exemplo de simplicidade e amor incondicional... Ao meu afilhado por ter o mágico poder de ser luz nos meus dias.... Aos meus irmãos que, para mim, são um exemplo de resiliência, sabedoria e humildade...Ao Ricardo por ser o meu “porto seguro”.

...À minha orientadora, Prof.^a Doutora Teresa Vale, pela sua compreensão e auxílio na orientação e correção, tornando possível a conclusão desta Revisão Sistemática.

...À minha coorientadora, Prof.^a Doutora Primavera Sousa Santos, pela ajuda e por todo o conhecimento ortodôntico partilhado.

...Ao Prof. Doutor Rui Pinto pela sua partilha de conhecimento e pelo seu auxílio e disponibilidade para tirar dúvidas durante esta jornada.

...A todos os professores cujos ensinamentos moldaram o meu, ainda recente, mundo ortodôntico.

...Aos autores contactados e que, quando solicitado, tiveram a amabilidade de despenderem do seu tempo para disponibilizarem os seus artigos ou esclarecerem dúvidas relativamente aos mesmos.

Resumo

Introdução: A fenda lábio-palatina é a anomalia anatômica congénita mais comum da cabeça e do pescoço que acarreta muitas alterações aos seus portadores. Durante os primeiros meses de vida do bebé, a reconstrução alveolar e nasal constitui o principal desafio no tratamento desta patologia. Com esta finalidade, vários métodos de ortopedia pré-cirúrgica foram desenvolvidos ao longo dos anos. Um desses métodos que tem vindo a ganhar maior destaque é o molde nasoalveolar.

Objetivos: 1. Avaliar os efeitos do molde nasoalveolar no tratamento de pacientes com fenda lábio-palatina unilateral completa, ao nível do arco maxilar e da morfologia nasal, comparativamente com os pacientes que não foram sujeitos a essa intervenção. 2. Avaliar a qualidade das evidências. 3. Encontrar possíveis lacunas que possam existir na literatura relativamente a esta temática.

Material e Métodos: Formulou-se uma questão, segundo a estratégia PICOS e as diretrizes PRISMA. Uma pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados principais: PubMed, Cochrane Library, EBSCOhost, ScienceDirect e Web of Science, utilizando combinações estratégicas de palavras-chave. A qualidade metodológica de cada estudo foi avaliada segundo a escala RoB 2.0 (RCTs) e ROBINS-I (estudos não randomizados).

Conclusões: 1. O NAM apresentou, de forma consensual entre os estudos, resultados estatisticamente mais favoráveis na correção da distância intersegmentar ou *gap* alveolar anterior, da altura da narina fissurada e altura/comprimento da columela. 2. As evidências que responderam à questão clínica foram, essencialmente, associadas a um moderado e alto/sério risco de viés. 3. Seria útil a realização de mais RCTs com *follow-up* a longo prazo, com o máximo controlo dos fatores de confusão, porém devem ser tidas em consideração questões éticas.

Palavras-chave: Complete unilateral Cleft lip and palate; nasoalveolar molding; nasoalveolar moulding; presurgical orthopedics; maxilla; maxillary arch; maxillary morphology; dental arch; alveolar gap; alveolar process; nasal; nasolabial; nose.

Abstract

Introduction: Cleft lip and palate is the most common congenital anatomical anomaly of the head and neck that causes many changes to its sufferers. During the first months of a baby's life, alveolar and nasal reconstruction constitute the main challenge in the treatment of this pathology. To this end, several pre-surgical orthopedic methods have been developed over the years. One of these methods that has gained greater prominence is nasoalveolar molding.

Objective: 1. To evaluate the effects of the nasoalveolar molding in the treatment of patients with complete unilateral cleft lip and palate, in terms of the maxillary arch and nasal morphology, compared to patients who were not treated to this intervention. 2. Assess the quality of the evidence. 3. To find possible gaps that may exist in the literature regarding this topic.

Material and methods: A question was formulated, according to the PICOS strategy and the PRISMA guidelines. A bibliographic search was carried out in the main databases: PubMed, Cochrane Library, EBSCOhost, ScienceDirect and Web of Science, using strategic combinations of keywords. The methodological quality of each study was assessed according to the RoB 2.0 scale (RCTs) and ROBINS-I (non-randomized studies).

Conclusions: 1. NAM showed statistically more favorable results in correcting the intersegmental distance, the height of the cleft nostril and the height/length of the columella. 2. The evidence that answered the clinical question was essentially associated with a moderate and high/serious risk of bias. 3. It would be useful to carry out more RCTs with long-term follow-up, with maximum control of confounding factors, but ethical issues should be taken into account.

Key words: Complete unilateral Cleft lip and palate; nasoalveolar molding; nasoalveolar molding; presurgical orthopedics; jaw; maxillary arch; maxillary morphology; dental arch; alveolar gap; alveolar process; nasal; nasolabial; nose.

ÍNDICE

Introdução	21
Justificativa	26
Objetivos	27
Enquadramento teórico - NAM.....	28
Principais características morfológicas maxilares e nasais em recém-nascidos com FLPUC.....	29
História da ortopedia pré-cirúrgica	30
Preparação do molde nasoalveolar	32
Biomecânica associada ao NAM.....	34
Adição do stent nasal	38
Instruções parentais.....	40
Métodos de avaliação dos efeitos do NAM.....	41
Material e Métodos.....	44
Protocolo e Registo	45
Critérios de elegibilidade	45
Critérios de Inclusão	46
Critérios de exclusão.....	46
Fontes de Informação e Estratégias de Pesquisa.....	48
Pubmed	49
Cochrane Library.....	50
EBSCOhost	50
Science Direct	50
Science Direct	50
Web of science.....	51

Literatura cinzenta	51
Google académico	51
OATD – Open Access Theses and Dissertations	52
Lista de referências de artigos relevantes.....	52
Risco de viés de cada estudo	53
Resultados	54
Seleção dos Estudos.....	55
Coleta dos dados dos estudos incluídos	58
Características gerais entre os estudos	69
Risco de viés em cada estudo.....	75
Risco de Viés dos RCTs pela ferramenta RoB 2.0	75
Risco de Viés dos estudos não randomizados pela ferramenta ROBINS-I.....	77
Considerações gerais sobre o risco de viés	81
Considerações gerais sobre o risco de viés associado aos RCTS	81
Considerações gerais sobre o risco de viés associado aos estudos não randomizados.....	85
Discussão.....	88
1. Arco maxilar.....	89
1.1. Alterações do arco maxilar - curto prazo (antes da queiloplastia).....	90
1.1.1. Distância linear/Largura/Volume intersegmentar.....	91
1.1.2. Distância linear/Largura intercaninos.....	92
1.1.3. Distância/Largura posterior do arco.....	93
1.2. Alterações maxilares - longo prazo (4-6 anos).....	94
1.2.1. Distância linear/Largura intercaninos.....	95
1.2.2. Distância intermolar e largura posterior do arco maxilar.....	96

1.2.3. Outras considerações - comprimento do arco maxilar e oclusão dentária.....	97
2. Morfologia/Estética nasal	99
2.1. Alterações nasais/ faciais (antes da queiloplastia)	99
2.2. Alterações nasais/ faciais (após a queiloplastia).....	100
.....	100
2.2.1. Rácio altura da narina fissurada/normal ou altura da narina	100
2.2.2. Rácio largura da narina fissurada/normal ou largura da narina.....	102
2.2.3. Rácio altura ou comprimento da columela narina fissurada/normal ou comprimento da columela.....	102
2.2.4. Rácio largura base alar narina fissurada/normal ou largura da base alar.....	103
2.2.5. Ângulo da columela.....	104
2.2.6. Considerações sobre a avaliação subjetiva entre os estudos	105
Síntese dos resultados da discussão das variáveis entre os estudos	107
Limitações	110
Conclusão.....	112
Bibliografia	114
Anexos.....	140
Anexo 1. Tabelas de análise do risco de viés	141
Anexo 2. Estudos excluídos.	171

Índice de Figuras

Figura 1. Scan intraoral dos segmentos maxilares e comunicação oronasal de um recém-nascido com FLPUC.....	29
Figura 2. Paciente com FLPUC direita com deformidade nasal associada.....	30
Figura 3. Aparelho NAM (segundo a descrição de Grayson et al.) com o respetivo stent nasal acoplado.	33
Figura 4. Dispositivo NAM colocado e ancorado na cavidade oral.....	34
Figura 5. A – Adição de soft liner; B – Dispositivo NAM reembasado.	36
Figura 6. Representação esquemática ilustrativa da biomecânica associada ao correto posicionamento dos segmentos palatinos da arcada maxilar.....	37
Figura 7. Biomecânica associada ao NAM com as fitas de retenção.....	37
Figura 8. Diagrama esquemático do stent nasal: a alça de fio de aço inoxidável, em forma de S, proveniente da placa possui um botão de acrílico. A área azul indica onde o acrílico macio foi aplicado.	38
Figura 9. A – “Mega-marina” provocada pelo posicionamento incorreto do stent nasal ou ativação excessiva do mesmo; B – Hematomas ou petéquias, na zona da cúpula nasal, produzidas pela ativação excessiva do stent nasal.	39
Figura 10. A – Dermatite de contacto devido à troca repetida das fitas; B – Recuperação do paciente, após 2 semanas, devido à utilização da base protetora nas diferentes áreas das bochechas.....	40
Figura 11. Estratégia de pesquisa na Pubmed.....	49
Figura 12. Estratégia de pesquisa na Cochrane Library.	50
Figura 13. Estratégia de pesquisa na EBSCOhost.....	50
Figura 14. Estratégia de pesquisa na Science Direct.....	50
Figura 15. Estratégia de pesquisa na Web of Science.....	51
Figura 16. Diagrama de fluxo segundo as diretrizes PRISMA.	56
Figura 17. Apresentação dos resultados da análise do risco de viés em gráfico do tipo “barras ponderadas”, com julgamentos de risco de viés para cada domínio (ferramenta RoB 2.0).	76

Figura 18. Apresentação do resultado da análise do risco de viés em gráfico do tipo “semáforo” (para análise com a ferramenta RoB 2.0), com resultados individuais para cada domínio dos estudos incluídos	77
Figura 19. Apresentação dos resultados da análise do risco de viés em gráfico do tipo “barras ponderadas”, com julgamentos de risco de viés para cada domínio (ferramenta ROBINS-I).....	80
Figura 20. Apresentação do resultado da análise do risco de viés em gráfico do tipo “semáforo” (para análise com a ferramenta ROBINS-I), com resultados individuais para cada domínio dos estudos não randomizados incluídos.....	80
Figura 21. Medidas antropométricas do arco maxilar (curto prazo) dos estudos considerados.....	90
Figura 22. Medidas antropométricas do arco maxilar (longo prazo 4-6 anos) dos estudos considerados. A e B – distância intercaninos e intermolares; C – arco maxilar, aos 6 anos, do grupo NAM e D – arco maxilar, aos 6 anos, do grupo Sem NAM.....	95
Figura 23. Exemplo de medidas antropométricas nasais. A – altura da narina, B – largura da narina, C – altura/ comprimento columelar, D – largura da base alar, E – ângulo da columela.	100

Índice de Tabelas

Tabela 1. Estratégia PICOS.	45
Tabela 2. União de descritores, palavras-chave e operadores booleanos.....	48
Tabela 3. Características dos estudos incluídos (1ª parte – características da amostra populacional e 2ª parte – características da mensuração dos desfechos e resultados).	57
Tabela 4. Quantidade populacional total FLPUC (NAM e Sem NAM)	68

Índice de Abreviaturas, siglas e acrónimos

Aval.	Avaliação
CAD/CAM	<i>Computer-Aided Design/Computer-Aided Manufacturing</i>
Ch8q24	<i>Chromossome 8q24</i>
DP	Desvio Padrão
EUA	Estados Unidos da América
FLP	Fenda lábio-palatina
FLPB	Fenda lábio-palatina bilateral
FLPU	Fenda lábio-palatina unilateral
FLPUC	Fenda lábio-palatina unilateral completa
ICW	Distância intercaninos
IRF6	<i>Interferon Regulatory Factor 6 (IRF6)</i>
ISD	Distância intersegmentar
N	Quantidade amostral
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
NAM	Molde nasoalveolar
Obj.	Objetiva
OPS	Ortopedia pré-cirúrgica
PAX7	<i>Paired box 7</i>
PICOS	<i>Population, Intervention, Comparators, Outcomes, Study design</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyse</i>
RCTs	Ensaio clínico randomizado
Sem NAM	Sem intervenção com o modo nasoalveolar
SG	Subgrupo
Subj.	Subjetiva
PAW	Largura do arco posterior
T	Momento de avaliação
VAX1	<i>Ventral Anterior Homeobox 1</i>
ROBINS-I	<i>Risk of Bias in Non-Randomized Studies of Interventions</i>
RoB 2.0	<i>Version 2 of the Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i>

Introdução

A fenda lábio-palatina (FLP) é a malformação congénita mais comum na região da cabeça e pescoço, resultando em várias alterações nos pacientes afetados.¹ A sua causa ainda não é completamente compreendida, embora vários fatores estejam envolvidos. Apesar da hereditariedade desempenhar um papel importante em casos síndromicos, nos casos isolados não há um único gene específico responsável por esta condição. Os fatores ambientais isolados ou em combinação com fatores genéticos envolvidos na morfogénese (como, por exemplo, IRF6, ch8q24, VAX1 e PAX7) são frequentemente responsáveis por uma boa parte das anormalidades associadas à FLP.²⁻⁴

No que concerne à exposição ambiental e outros eventuais fatores teratogénicos, podem-se considerar as drogas lícitas ou ilícitas, deficiências hormonais e nutricionais, o stress físico e/ou emocional, agentes infecciosos, exposição à radiação, monóxido de carbono, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e certos medicamentos, como ácido valpróico, retinoides e fenitoína.^{5,6,15-17,7-14} A consanguinidade parental constitui outro agente de possível risco para o desenvolvimento de FLP.¹⁸⁻²⁰ O consumo materno de tabaco de forma ativa e/ou passiva é considerado também uma fonte de possível impacto com maior concordância entre os estudos.²¹⁻²⁸ Outros autores ainda acrescentam que a associação do consumo de tabaco pelos dois progenitores ou apenas o consumo paterno poderá aumentar o risco de desenvolvimento embrionário de FLP.^{12,29-33} O consumo de álcool, a diabetes gestacional, deficiências de vitamina A, ácido fólico, vitamina B12 e zinco, alterações do líquido amniótico e baixo ou elevado índice de massa corporal da mãe constituem fatores potencialmente significativos.^{8,9,35-38,10-13,16-18,34} Relativamente à idade materna e paterna como fator influente, os estudos não são consensuais. Efetivamente, há estudos que não encontram qualquer associação entre a idade e o aumento da probabilidade de desenvolvimento desta malformação no feto,³⁹⁻⁴¹ outros que encontram uma relação significativa com a idade, sendo que uns autores defendem uma maior prevalência de casos em progenitores com idades mais avançadas⁴²⁻⁴⁵ e outros relatam uma maior incidência de casos de FLP em pais com idades mais jovens.⁴⁶⁻⁴⁹ Os estudos epidemiológicos recentes demonstraram que a interação de alguns fatores epigenéticos já

mencionados com fatores genéticos pode desencadear um processo cumulativo acima de um limite no qual a fusão normal não ocorre.^{50,51}

No que concerne à prevalência de fenda lábio-palatina, os dados epidemiológicos revelam que é elevada, variando de 1 em 700 a 1000 nascidos vivos em todo o mundo. A incidência de FLP varia de acordo com a localização geográfica, etnia, raça, género e status socioeconómico.⁵²⁻⁵⁵ É mais frequente entre os asiáticos e índios-americanos (1:500), nos caucasianos (1:1000) e menos frequente nos africanos (1:2500).⁵⁶⁻⁵⁹

A frequência de fendas labiais e palatinas difere, também, em relação ao sexo e ao lado acometido. A fenda labial é mais usual no género masculino na proporção 2:1 (homem/mulher), enquanto a fenda palatina é mais frequente no género feminino na proporção de 1:2 (homem/mulher).^{59,60} A combinação destas duas deformidades (fendas lábio-palatinas) são mais frequentes no género masculino.⁶¹ Cerca de 90% das fendas lábio-palatinas são unilaterais e dessas aproximadamente 66% são do lado esquerdo.⁶²

A FLP apresenta diferentes classificações de acordo com o período de desenvolvimento embrionário em que ocorre: fendas do palato primário, fendas do palato secundário, fendas combinadas do palato e lábio, e fendas atípicas.⁶³ Além disso, as fendas podem ser classificadas como sindrómicas ou isoladas, dependendo da presença ou ausência de deformidades físicas ou atrasos no desenvolvimento associados.⁶⁴

O percurso de vida desses recém-nascidos depende de vários fatores, como a gravidade da sua condição, o apoio familiar, o acesso a serviços médicos adequados e um plano de tratamento abrangente. Desta forma, o diagnóstico precoce é crucial para que uma equipa multidisciplinar composta por médicos-dentistas, fisioterapeutas, médicos, psicólogos, nutricionistas, fonoaudiólogos e assistentes sociais possa planear adequadamente as etapas de tratamento para pacientes com fenda lábio-palatina.⁶⁵⁻⁶⁷

Estes pacientes apresentam uma ampla gama de necessidades específicas devido aos diversos problemas causados pela condição, como limitações no

desenvolvimento dentário, esquelético e facial, dificuldades na fala, alimentação, audição. Apesar das melhorias na estética e função, os procedimentos cirúrgicos utilizados podem não guiar o crescimento e desenvolvimento maxilofacial na direção mais desejável devido à formação de cicatrizes nos tecidos pós-operatórios.⁶⁸⁻⁷³ Como resultado, esses pacientes geralmente apresentam limitações no desenvolvimento da região média da face, o que favorece o desenvolvimento de má oclusão de Classe III e grave hipoplasia maxilar transversal, juntamente com mordida cruzada posterior e/ou anterior.^{72,74-76} Além disso, as anomalias dentárias são significativamente mais frequentes em pacientes com fendas FLP do que na população em geral, com estudos relatando que cerca de 75 a 94% dos pacientes com FLP apresentam pelo menos um defeito dentário.⁷⁷⁻⁸⁰

Dessa forma, torna-se evidente o papel crucial desempenhado pelo ortodontista no tratamento desses pacientes que requerem acompanhamento, desde o nascimento até à idade adulta, com consultas quase semanais ou mensais ao longo de muitos anos.^{65,75,81-84}

Uma boa parte dos estudos sobre o tratamento em pacientes com FLP, incluindo a FLPU, apresentam diferenças no protocolo terapêutico, havendo, principalmente na Europa, uma considerável variedade de modalidades de tratamento entre os vários centros.⁸⁵⁻⁸⁹ No momento, alguns desses estudos e centros englobam no seu programa terapêutico uma técnica ortopédica pré-cirúrgica conhecida como molde nasoalveolar⁹⁰⁻⁹³.

O NAM descrito, em 1999, por Grayson et al. consiste num dispositivo ortopédico ativo com um stent nasal acoplado e que visa, antes das cirurgias de reparo primário como a queiloplastia e palatoplastia, facilitar a aproximação dos segmentos alveolares, realinhar as margens dos tecidos moles e modelar a região nasal.⁹¹⁻⁹⁶

Para além do NAM descrito por Grayson^{90,92,93}, existem outros métodos de ortopedia pré-cirúrgica (ativos/passivos e intra/extraorais), menos difundidos na atualidade, como a placa de Hotz,⁹⁷⁻⁹⁹ o aparelho de Latham,¹⁰⁰⁻¹⁰² dynacleft,¹⁰³⁻¹⁰⁵ apenas a bandagem labial,^{106,107} Figueroa,^{108,109} NAM modificado^{97,105,110,111}.

Entretanto, mais recentemente, foi introduzido o NAM planeado digitalmente em 3D com tecnologia CAD/CAM¹¹²⁻¹¹⁵.

Apesar de todos estes desenvolvimentos e evolução ao nível das técnicas de ortopedia pré-cirúrgica, a sua eficácia incontestável parece ainda não estar totalmente comprovada, principalmente nos resultados de longo prazo.¹¹⁶⁻¹¹⁹

Com efeito, alguns estudos indicam que o uso da OPS geral (incluindo o NAM descrito por Grayson et al.) traz uma série de benefícios, tais como a melhoria da arquitetura e estética nasal e a redução da distorção na arcada dentária, proporcionando uma menor tensão nos tecidos da área e uma aproximação prévia dos segmentos alveolares que serão, posteriormente, melhor alinhados durante a cirurgia. Além disso, defendem que a OPS contribui para um favorável desenvolvimento da fala e nutrição, devido à normalização da deglutição. Por fim, acreditam que a OPS melhore o crescimento e desenvolvimento da face média desses pacientes, podendo prevenir futuras intervenções, como a cirurgia ortognática, graças à possível melhor relação transversal entre os ossos maxilares.¹²⁰⁻¹²⁵

Por outro lado, outros autores sugerem que a ortopedia pré-cirúrgica não oferece esses benefícios mencionados e o seu efeito é temporário nas dimensões do arco maxilar e que os resultados não persistem após a palatoplastia. Efetivamente, alguns autores ainda nutrem a preocupação de que a OPS possa interferir no crescimento e desenvolvimento maxilofacial, reduzindo a dimensão transversal da maxila, e ajudando ao desenvolvimento ou agravamento de Classe III, com mordida cruzada anterior e/ou posterior.^{116,126-132}

Apesar desta falta de consenso, esses achados não devem ser generalizados para todos os métodos de ortopedia pré-cirúrgica devido ao facto de não seguirem um protocolo padronizado. Com efeito, esses estudos consideram uma variedade de aparelhos com biomecânicas diferentes (ativos/passivos e intraorais/extraorais) com períodos de tratamento também variados.

Justificativa

Embora alguns pesquisadores possam argumentar que uma revisão sistemática não possui o mesmo peso científico que um estudo individual em grande escala, é raro que este último forneça, de imediato, respostas conclusivas para questões clínicas.¹³³ Portanto, as revisões sistemáticas (evidências secundárias) e os estudos primários, como os ensaios clínicos randomizados, são métodos complementares, ambos com o objetivo de buscar evidências científicas robustas que possam ser aplicadas na prática médica. Até ao momento, segundo o que é permitido saber, não se encontra publicada nenhuma revisão sistemática que se concentre especificamente na avaliação dos efeitos do NAM preconizado por Grayson et al., ao nível do arco maxilar e morfologia nasal, no tratamento de pacientes com FLPUC.

Outro motivo para focar este estudo apenas neste tipo de FLP e ortopedia, excluindo outras técnicas, passa pelo intuito de diminuir o risco de viés associado à deformidade e à intervenção aplicada.

Por outro lado, parece não haver uma total concordância, na comunidade científica, em relação aos benefícios do NAM no tratamento de pacientes com FLP, sendo que o *staff* médico tem a seu cargo uma fundamental decisão de incluir ou não o molde nasoalveolar nos seus protocolos de tratamento de fendas lábio-palatinas. Essa decisão deve ser embasada, preferencialmente, numa evidência científica robusta de ensaios clínicos randomizados bem delineados e sem fatores de confundimento, em que seja possível determinar uma relação de causa-efeito onde a única diferença entre os grupos seja a presença e a ausência da intervenção de interesse (grupos NAM e Sem NAM).

De referir que, na literatura, a maioria dos estudos utilizam o termo NAM como genérico para as diferentes técnicas de ortopedia pré-cirúrgica. Nesta revisão sistemática, o termo NAM é sempre utilizado considerando apenas a técnica descrita por Grayson et al. ou similar.

Objetivos

Constituem objetivos desta revisão sistemática os seguintes parâmetros:

1. Avaliar os efeitos do molde nasoalveolar, ao nível do arco maxilar e da morfologia nasal, no tratamento de pacientes com FLPUC comparativamente com os pacientes que não foram sujeitos ao tratamento com molde nasoalveolar;
2. Avaliar a qualidade metodológica das evidências relacionadas com o primeiro objetivo;
3. Encontrar possíveis lacunas que possam existir na literatura relativamente a esta temática.

Enquadramento teórico - NAM

Principais características morfológicas maxilares e nasais em recém-nascidos com FLPUC

Os recém-nascidos com FLPUC apresentam uma fissura completa no lábio, processo alveolar e palato com uma perda de continuidade do músculo orbicular dos lábios e uma rutura da continuidade da estrutura maxilar. Estas características associadas a um incorreto posicionamento da língua entre o segmento palatino maior (do lado não fissurado) e o segmento palatino menor (do lado fissurado) pode provocar uma maior distorção bilateral dos segmentos maxilares.¹³⁴

O processo alveolar menor do lado da fissura encontra-se, normalmente, rodado para mesial e posterior e o processo alveolar maior não fissurado encontra-se rodado para distal e anterior (Figura 1).¹³⁵

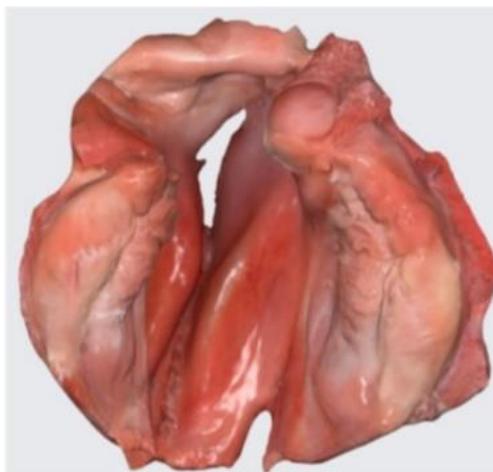


Figura 1. *Scan* intraoral dos segmentos maxilares e comunicação oronasal de um recém-nascido com FLPUC.
Fonte: adaptado de Zarean et al. (2022).

A estrutura nasal é também uma das principais áreas afetadas por esta condição. As deformidades nasais mais comumente associadas são o desvio da ponta nasal, cúpula deprimida, encurtamento vertical da columela e da narina fissurada, desvio e deslocamento da base da columela para o lado não fissurado, base alar e narina fissurada mais larga e desvio do septo (Figura 2).⁷⁵



Figura 2. Paciente com FLPUC direita com deformidade nasal associada.
Fonte: adaptado de Santiago et al. (2009).

História da ortopedia pré-cirúrgica

O tratamento da fenda lábio-palatina está documentado desde o ano 317 D.C. Nessa altura, o general chinês Wei Yang-Chi decidiu costurar a sua fenda labial de forma a corrigir o *gap* interlabial.^{136,137}

Em 1556, Pierre Franco realizou, pela primeira vez, uma descrição minuciosa das indicações, método cirúrgico e cuidados necessários no pós-operatório da fenda labial.^{136,137}

Posteriormente, em 1575, Ambroise Pare foi o pioneiro em preconizar um método que consistia em prender as extremidades do lábio fissurado com uma agulha enrolada em crina de cavalo.¹³⁶

Entretanto, com a evolução dos métodos cirúrgicos, os profissionais foram aprimorando as técnicas utilizadas de forma a proporcionar melhores resultados funcionais e estéticos aos seus pacientes que apresentavam fenda lábio-palatina. Nessa sequência evolutiva, surgem os métodos de ortopedia pré-cirúrgica, cujo primeiro registo data do século XVIII.^{138,139}

Em 1844, Hullihen reforçou a importância do preparo pré-cirúrgico das fendas lábio-palatinas com fitas adesivas.¹⁴⁰

Pritchard, em 1946, concluiu que as deformidades maiores estavam associadas a uma menor taxa de consolidação óssea, por isso a OPS foi introduzida nesse sentido de proporcionar uma formação óssea melhorada na zona da lacuna alveolar através da diminuição pré-cirúrgica desse *gap*.¹³⁷

McNeil, em 1950, considerado o pioneiro, popularizou ainda mais o conceito de ortopedia infantil pré-cirúrgica, consistindo num dispositivo intraoral para moldar de forma ativa os segmentos alveolares fissurados na posição ideal através de uma sequência de placas de acrílico. Segundo este autor, os segmentos alveolares maxilares em recém-nascidos com FLPU encontram-se muito afastados e devem ser aproximados através deste dispositivo pré-cirúrgico.¹⁴¹

Posteriormente, em 1975, Georgiade e Latham promoveram outro método de OPS que apresentava um mecanismo de parafuso fixado com ativação extraoral com o objetivo de expandir os segmentos palatinos laterais colapsados e proporcionar, simultaneamente, a retração ativa da pré-maxila em pacientes com FLPB.^{142,143}

Em 1991, Matsuo e Hirose, constataram que era possível moldar a cartilagem nasal, assim como se verifica com a cartilagem auricular, sem ser necessário recorrer à cirurgia, proporcionando uma melhor simetria da narina fissurada em relação à não fissurada. Os autores verificaram, ainda, que quanto mais cedo fosse iniciada a sobrecorreção não cirúrgica do nariz, mais satisfatórios seriam os resultados obtidos.¹²⁰

Entretanto, ainda na década de 90, Grayson e Cutting descrevem o primeiro protocolo de tratamento para o NAM e, tal como Matsuo, defendem que o NAM deve ser inserido o mais precocemente possível após o nascimento devido ao aumento da plasticidade da cartilagem no recém-nascido, resultante dos elevados níveis de estrogénio materno circulante na corrente sanguínea do recém-nascido. A partir das 6 semanas de vida, os níveis de estrogénio começam a diminuir e, por conseguinte, os níveis de ácido hialurónico também.^{90,120}

Na atualidade, para além da técnica descrita por Grayson, ainda são utilizados diversos aparelhos, com técnicas intraorais/extraorais e passivas/ativas, de acordo com as evidências, experiência e as crenças de cada profissional.^{97,103,105,110,111}

Mais recentemente, têm sido desenvolvidas técnicas de ortopedia pré-cirúrgica em que todo o tratamento é planeado digitalmente, sendo elaborada uma sequência de placas de OPS que, posteriormente, serão impressas através da tecnologia CAD/CAM. O objetivo deste método é diminuir o fardo para os pais/cuidadores e profissionais e diminuir a frequência das consultas, proporcionando uma melhor praticidade do tratamento.^{113-115,144,145}

Preparação do molde nasoalveolar

O procedimento com NAM deve ser iniciado nas primeiras duas semanas de vida do recém-nascido. Essa abordagem tem como fundamento a maleabilidade contínua das cartilagens nasais em recém-nascidos, principalmente, durante os primeiros dias/semanas de vida.¹²⁰ Todavia, em casos de nascimentos prematuros, é aconselhável adaptar a idade de início da terapêutica com NAM, devido à possibilidade de aplicação de forças indesejadas na base anterior do crânio.¹⁴⁶ O procedimento NAM é frequentemente conduzido conforme a técnica de tratamento delineada por Grayson et al., embora haja variações mencionadas na literatura, inclusive, o emprego de abordagens CAD/CAM mais recentes.^{145,147}

Por norma, a impressão é realizada com o bebé acordado, sem anestesia e posicionado em decúbito ventral no colo de um dos pais ou cuidador. Desta forma, é facilitada a anteriorização da língua e o escoamento dos fluídos orais e prevenida, por conseguinte, a obstrução das vias aéreas. O bebé deverá permanecer sem comer por cerca de 3 horas antes do procedimento de moldagem.¹⁴⁸

Para a técnica de impressão, é utilizada uma substância de silicone de adição com uma consistência semelhante como, por exemplo, soft putty/regular set. A moldagem deve ser realizada, preferencialmente, com uma moldeira individual pré-fabricada e adaptada especificamente para a cavidade oral de cada paciente. Essa

moldeira também deverá ser, previamente, inspecionada para a existência de eventuais bordos mais rugosos, sendo que pode-se recorrer à cera utilitária para evitar arestas vivas na moldeira e para melhorar a adaptação à cavidade oral do recém-nascido.¹³⁷ Posteriormente, a inspeção das cavidades orais e nasais deve ser realizada de forma a remover possíveis vestígios de material de impressão.¹⁰⁹

As impressões são vazadas a gesso e os aparelhos NAM são confeccionados em acrílico autopolimerizável, com 2 a 4 milímetros de espessura, para fornecer a rigidez necessária durante o tratamento. O botão de retenção deve ser colocado anteriormente à base do aparelho, com um ângulo de aproximadamente 40 graus (Figura 3)⁹⁵.

Poderá ser realizado um pequeno orifício no acrílico com o objetivo de evitar a obstrução temporária das vias aéreas em caso de remoção e queda posterior do aparelho. Por último, e antes da inserção, o dispositivo NAM deve também ser meticulosamente examinado no sentido de verificar os limites de recobrimento anatómico de forma a impedir o trauma intraoral.¹⁴⁹

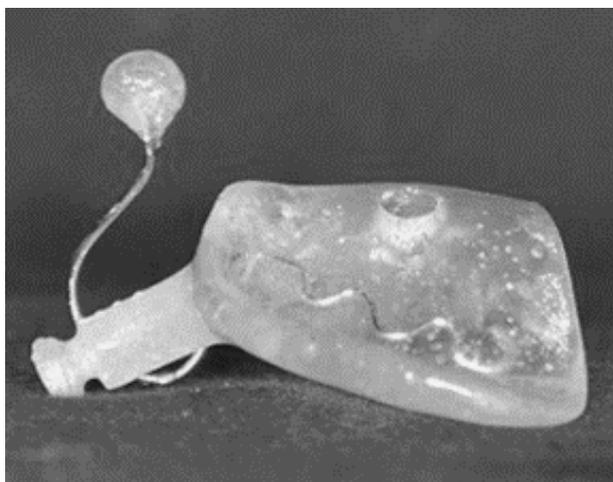


Figura 3. Aparelho NAM (segundo a descrição de Grayson et al.) com o respetivo stent nasal acoplado.
Fonte: Adaptado de Shetty et al. (2016).

Uma vez que a largura da fenda é reduzida, o stent nasal é confeccionado usando um fio redondo de aço inoxidável de 0,036 polegadas de diâmetro com uma extremidade livre em acrílico com a finalidade de facilitar a adaptação e a pressão

sobre a cartilagem nasal. Por norma, no tratamento de pacientes com FLPUC, é colocado apenas um conformador nasal do lado afetado, devido ao facto dos tecidos nasais do lado contralateral encontrarem-se, usualmente, bem posicionados.⁹⁰

Biomecânica associada ao NAM

No contexto geral do tratamento de casos com FLPUC em que o NAM está inserido, devem configurar, então, diversos componentes: uma placa moldável em acrílico com um botão anterior de retenção; um stent nasal; uma base de fitas microporosas; fitas de retenção; elásticos ortodônticos e membranas de hidrocolóide (Figura 4).^{150,151}



Figura 4. Dispositivo NAM colocado e ancorado na cavidade oral.
Fonte: www.thieme.com Steven L. Goudy, 2015 (reproduzido com permissão).

De acordo com as características anatómicas da FLPUC, o osso maxilar é separado em dois segmentos distintos. Do lado da fenda, temos o segmento menor e do lado oposto encontra-se o segmento maior. Uma das principais finalidades do NAM é minimizar a lacuna existente entre esses dois segmentos.¹⁵²

A fita microporosa constitui outro componente do NAM e tem como função favorecer o encerramento da fenda alveolar, diminuindo a largura das narinas e

apertando a base do nariz.¹⁵³ Este aparelho é, então, ancorado através de fitas de retenção (steri-strips) e elásticos ortodônticos, aplicados bilateralmente nas bochechas que poderão ser protegidas a priori com uma membrana hidrocolóide.¹⁴⁹ A aplicação das fitas microporosas e de retenção devem ser colocadas do lado não fissurado para o lado fissurado.

Os elásticos ortodônticos deverão apresentar cerca de 5mm de diâmetro e esticados aproximadamente duas vezes o seu diâmetro para fornecer cerca de 100g de força.⁹⁰ Desta forma, é proporcionada uma aproximação e alinhamento dos segmentos alveolares, promovendo a moldagem labial. Com a adição deacrílico macio e remoção deacrílico duro de uma forma estratégica e numa parte específica da placa deacrílico, consegue-se uma contínua aproximação dos segmentos. Geralmente, a remoção deacrílico duro resultará numa menor resistência (para onde é pretendido que o segmento seja movimentado) e a adição deacrílico macio fornecerá mais força.^{93,152} Conforme necessário, para aproximar os dois segmentos, no segmento menor remove-se oacrílico duro do lado vestibular e acrescenta-seacrílico macio do lado palatino, e no segmento maior remove-se oacrílico duro do lado palatino e acrescenta-seacrílico macio do lado vestibular (Figuras 5, 6 e 7).^{75,148,151} Cada ajuste direto noacrílico deve corresponder a menos de um milímetro.^{75,90,134,137}

A biomecânica do aparelho NAM, ao nível dos segmentos alveolares, deve ser respeitada de forma que os mesmos segmentos sejam direcionados para a posição desejada. Com efeito, quando isso não se verifica, o arco maxilar pode adquirir uma forma de T ou “segmento bloqueado”. Tal situação é observada quando o segmento maior é movimentado para posterior mais rapidamente do que o movimento de anteriorização do segmento menor. Desta forma, a fenda alveolar anterior é fechada com o segmento menor travado atrás do segmento maior. Para solucionar esta questão, se detetada precocemente, pode-se recorrer a uma moldagem corretiva.¹⁵⁴⁻

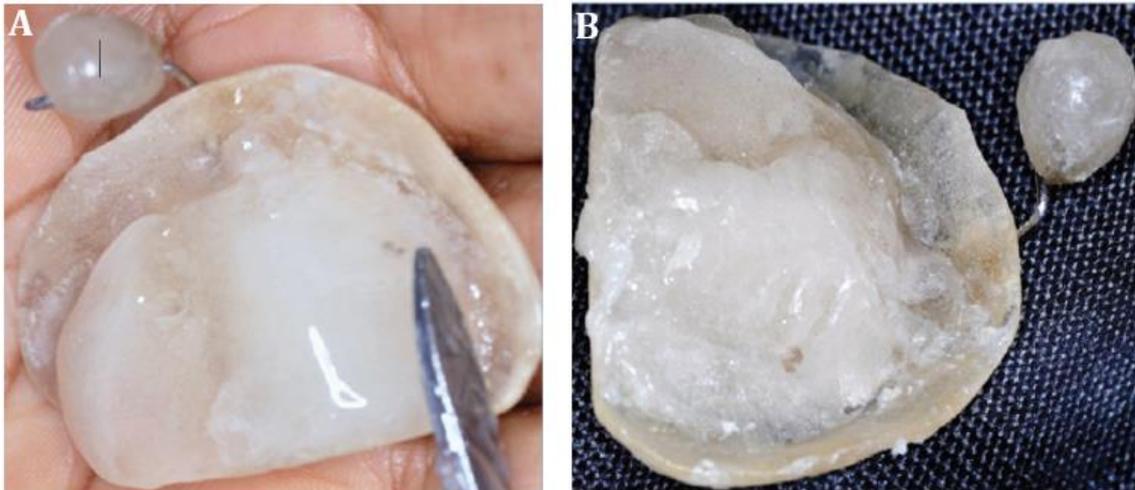


Figura 5. A – Adição de *soft liner*; B – Dispositivo NAM reembasado.
Fonte: Adaptado de Koya (2018).

Na figura 6, encontram-se esquematizadas 4 etapas no processo de correção do posicionamento dos segmentos palatinos:⁷⁵

1. Representação dos espaços alveolares visíveis dentro da placa de moldagem antes da terapia com NAM;
2. As setas indicam os locais onde o desgaste seletivo do acrílico duro é realizado. O espaço resultante permite o crescimento e a moldagem dos processos alveolares. A área listrada indica o local para a adição do revestimento de acrílico macio. Este revestimento aplica uma força suave ao rebordo alveolar, moldando-o na direção desejada;
3. Modificações graduais no acrílico duro e macio resultam na aproximação das cristas alveolares;
4. O acrílico duro pode ser removido entre os segmentos alveolares maior e menor, proporcionando o contacto das paredes alveolares opostas. A parede externa da placa de moldagem foi gradualmente modificada para acompanhar as mudanças que ocorrem nas superfícies internas.

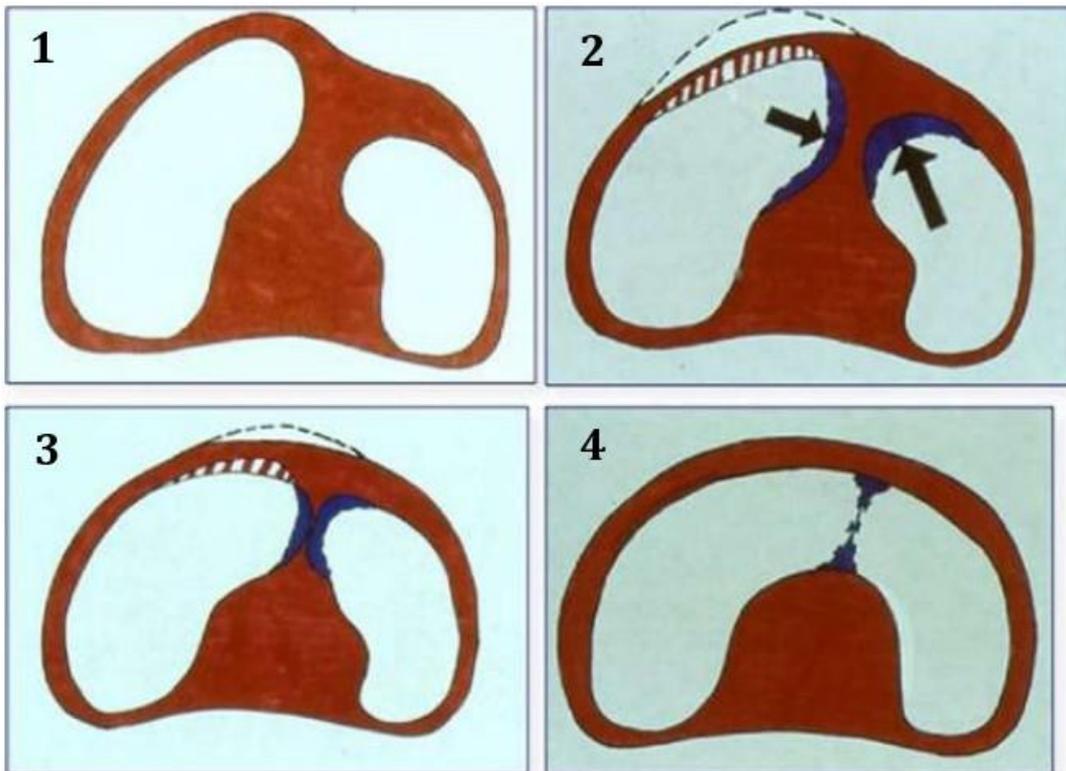


Figura 6. Representação esquemática ilustrativa da biomecânica associada ao correto posicionamento dos segmentos palatinos da arcada maxilar.

Fonte: Adaptado de Santiago et al. (2009).

Na figura 7, é também possível visualizar, de forma esquemática, a biomecânica associada ao NAM com a ação das fitas de retenção.¹⁵¹

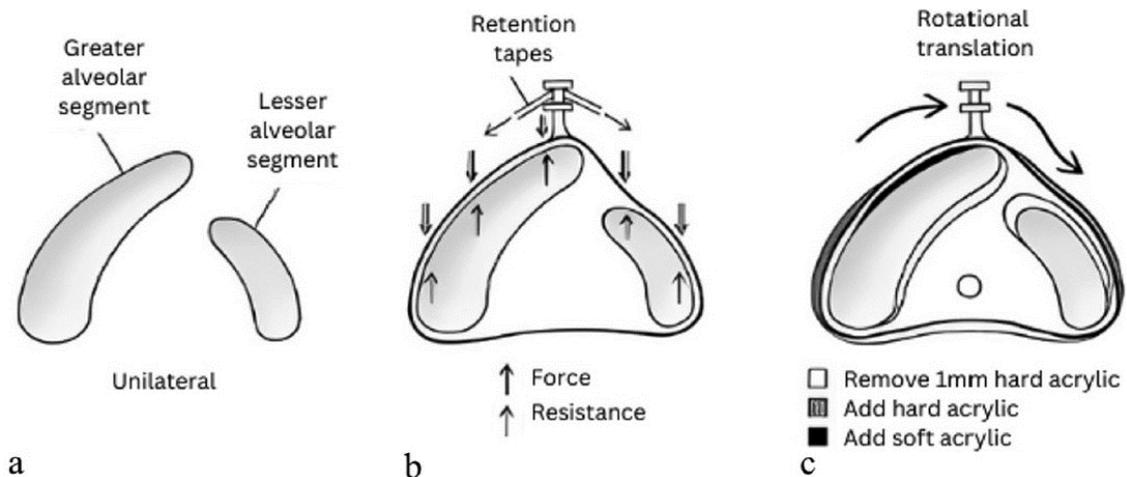


Figura 7. Biomecânica associada ao NAM com as fitas de retenção.
 Fonte: www.thieme.com Steven L. Goudy, 2015 (reproduzido com permissão).

Adição do stent nasal

Como já referido, é também utilizado um stent intranasal para a moldagem nasal com a finalidade de auxiliar a projeção nasal e a correção da assimetria da cartilagem alar. O stent nasal é fabricado a partir de uma curva personalizada de fio de aço inoxidável em forma de “S”, normalmente de 0.036 polegadas, forro de acrílico macio e acrílico rígido na porção que será intranasal. O fio é integrado ao aparelho com acrílico ao redor do botão de retenção e, entretanto, é adicionado acrílico duro à porção intranasal do aparelho, dando-lhe uma forma bilobada e de feijão. A porção intranasal do stent nasal é adicionada com forro de acrílico macio e o stent é posicionado na narina de forma que o lobo inferior suporte o ápice da narina e o lobo superior projete da cúpula e a ponta nasal (Figura 8).¹⁵⁷

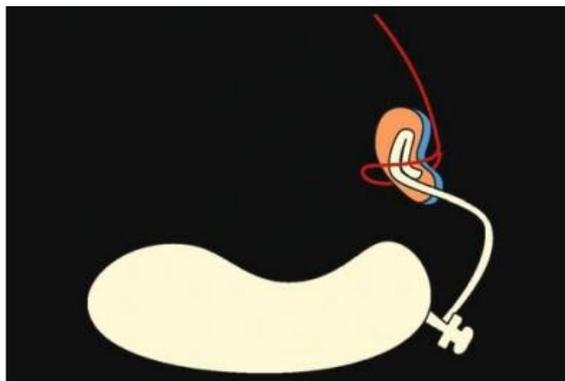


Figura 8. Diagrama esquemático do stent nasal: a alça de fio de aço inoxidável, em forma de S, proveniente da placa possui um botão de acrílico. A área azul indica onde o acrílico macio foi aplicado.

Fonte: Adaptado de Sarin et al. (2010).

Este stent nasal, também, gera uma força reativa que é aplicada à placa de moldagem intraoral que está adaptada nos rebordos alveolares. Este facto vem reforçar ainda mais a importância de ajustar o aparelho NAM pela aplicação dos elásticos e fita adesiva que são fixados, bilateralmente, nas bochechas do bebé. Com efeito, este sistema de fita e elástico aplica também um movimento suave para cima para fixar o aparelho NAM na posição correta.¹¹⁹ Outra forma de fixar o NAM poderá ser através da colocação de adesivo para próteses dentárias.¹⁵³

Segundo a técnica pré-operatória descrita por Grayson et al., a incorporação do stent nasal ao aparelho NAM deve ocorrer após a redução da largura da fenda alveolar para 3 a 5mm. Isso ocorre porque tentar tratar a deformidade da cartilagem nasal antes de reduzir a fenda pode levar a um aumento indesejado na circunferência da parede alar lateral e dar origem a uma "mega narina" (Figuras 7 e 8)^{156,158}.

Este fenómeno pode, igualmente, ocorrer devido ao posicionamento inadequado do stent ou contorno nasal acentuado, de forma que as forças de ativação do stent se concentrem na borda alar e não na cúpula nasal.¹⁵⁹ Uma vez bem posicionado, o stent nasal deve ser ativado apenas o suficiente de forma a não provocar lesões como hematomas e petéquias nos tecidos moles (Figura 9). Normalmente, essa situação acontece devido aos pais tentarem alterar, de forma independente, o aparelho para acelerar o processo de terapia ortopédica. Dessa forma, é aconselhável que a ativação e modificação do stent nasal seja efetuado por profissionais qualificados e em ambiente clínico apropriado.¹⁶⁰

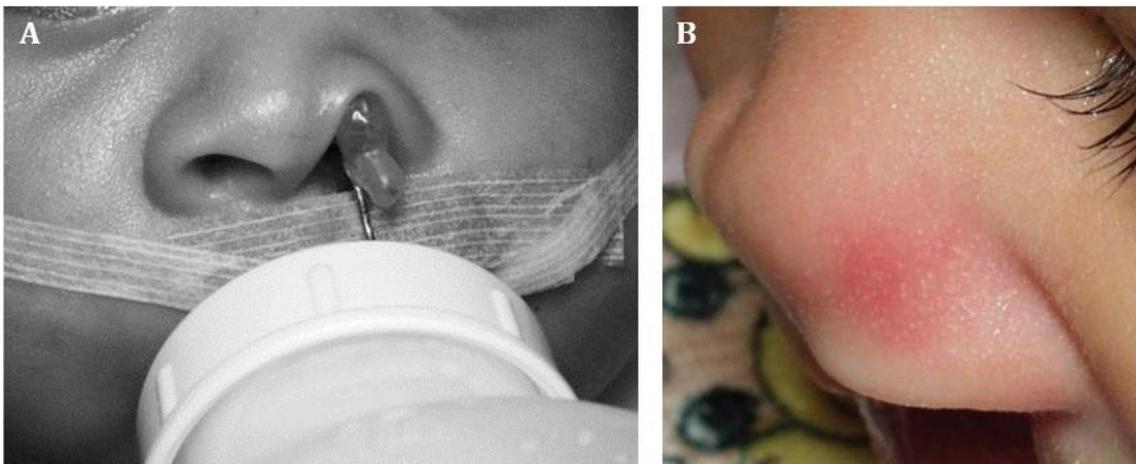


Figura 9. A – “Mega-marina” provocada pelo posicionamento incorreto do stent nasal ou ativação excessiva do mesmo; B – Hematomas ou petéquias, na zona da cúpula nasal, produzidas pela ativação excessiva do stent nasal.

Fonte: Adaptado de Levy-Bercowski et al. (2009).

A manipulação dos segmentos maxilares com NAM interfere simultaneamente com a morfologia do nariz, sendo que os resultados do tratamento nas duas estruturas estão interligados. Com efeito, à medida que o segmento

alveolar maior roda no sentido mesial e posterior, e o segmento menor roda no sentido anterior, a base do nariz, o desvio e o alongamento da columela e a altura da narina fissurada vão sendo corrigidas.¹⁵²

Instruções parentais

No que concerne aos cuidados caseiros, os pais ou cuidadores devem ser instruídos a manterem o NAM sempre instalado na cavidade oral do bebé (durante o período diurno e noturno), exceto para a realização da higiene oral diária. As fitas e elásticos devem ser trocados uma vez por dia (normalmente na hora do banho) e pode ser necessário aplicar creme hidratante nas bochechas do bebé, de forma a prevenir erupções cutâneas, eritema e escoriações (Figura 10).¹⁶⁰ Nestas situações, poderá ser aplicada uma fita protetora (DuoDerm ConvaTec ou hidrocolóide) diretamente nas bochechas do bebé. Por cada vez que se proceder à troca da fita de base, a localização da fita horizontal e de retração, na face do paciente, pode variar, permitindo a ventilação do tecido epidérmico subjacente.¹⁵⁶ Nestes casos, também será aconselhável examinar regularmente a cavidade oral do bebé para a possibilidade de edema ou ulceração.⁹⁰



Figura 10. A - Dermate de contacto devido à troca repetida das fitas; B - Recuperação do paciente, após 2 semanas, devido à utilização da base protetora nas diferentes áreas das bochechas.

Fonte: Adaptado de Levy-Bercowski et al. (2009).

O aparelho NAM pode ter a capacidade de funcionar como um “palato artificial”, permitindo selar o palato fissurado e, por conseguinte, facilitar a

alimentação do bebé. O mesmo continuará a ter dificuldade para succionar, porém conseguirá alimentar-se de forma mais eficiente sem que a mãe tenha de apertar o biberão.¹⁶¹

Este método que visa moldar os segmentos alveolares, nariz e o lábio é dependente da adesão dos pais/cuidadores. Neste contexto, a carga de cuidados para a terapia NAM é uma realidade e, portanto, esta terapia está associada a uma taxa de não conclusão relatada entre 13,5% e 32,5% na literatura.^{162,163}

As consultas de controlo devem ser realizadas a cada sete/quinze dias, com o intuito de conferir a força intra e extraoral ideal e de serem efetuados os ajustes necessários noacrílico.⁹⁰

Se, porventura, a utilização do NAM for interrompida, a fenda que foi fechada precocemente durante a terapia de moldagem pode aumentar novamente à medida que o bebé coloca a língua no espaço entre os segmentos palatinos.¹³⁷

O tratamento com o molde nasoalveolar, se bem efetuado e acompanhado, poderá durar em média 12 a 14 semanas e, logo após este processo de ortopedia, é realizada a cirurgia de reparo primário do lábio, a queiloplastia, entre os 3 a 6 meses e a palatoplastia deverá ser realizada entre os 12 a 18 meses de idade.¹⁶⁴

Métodos de avaliação dos efeitos do NAM

O exame clínico intra e extraoral constitui o primeiro passo para diagnosticar os efeitos do molde nasoalveolar e assimetria facial. Dentro dos métodos bidimensionais, as radiografias cefalométricas de perfil e ântero-posterior, são considerados os exames de eleição para avaliar e quantificar a assimetria facial, em contraste com a fotografia digital que, por si só, não oferece grande precisão na avaliação dessa deformidade. Ambos os métodos são frequentemente usados devido à sua praticidade e custo acessível, mas têm a limitação de representar apenas duas dimensões.¹⁶⁵

Na panóplia de métodos de avaliação, considera-se, também, a análise antropométrica em 3D que envolve a comparação de distâncias entre pontos de referência. Essa abordagem tem sido aplicada em diferentes momentos da terapia, como após a intervenção com NAM¹⁶⁶, antes da queiloplastia¹⁶⁷, após a queiloplastia^{168,169} e após a cirurgia de enxerto ósseo secundário^{170,171}. Contudo, essa abordagem também apresenta algumas limitações, visto considerar apenas distâncias lineares como indicadores da forma 3D e, para além disso, requer a colocação manual de cada ponto de referência.¹⁶⁵

Em relação à avaliação do arco maxilar, os sistemas estereofotogramétricos tridimensionais apresentam algumas vantagens sobre a antropometria direta e, portanto, o método pode ser suficientemente preciso na digitalização de modelos palatinos com fenda lábio-palatina unilateral. Tal facto é revestido de grande utilidade para análises clínicas em ortodontia, cirurgia maxilofacial, plástica e estética.¹⁷²

Na avaliação da arquitetura e estética nasofacial, estas técnicas tridimensionais, também, são consideradas mais precisas e detalhadas, porém demandam mais experiência e treinamento. Para além disso, proporcionam informações mais realistas, sendo considerados os métodos mais rigorosos para o estudo da assimetria facial, pois calculam um índice de assimetria por meio da comparação de ângulos, distâncias e áreas ou volumes bilaterais com base em um número específico de pontos de referência. A criação de mapas de distância codificados por cores permite uma representação visual simplificada dos resultados obtidos por meio de técnicas como a estereofotogrametria e os scanners a laser.¹⁶⁵

Brons et al. (2012) investigaram a confiabilidade e aplicação de métodos de imagem facial 3D em bebés e crianças pequenas, incluindo pacientes com e sem fenda lábio-palatina, e observaram que a estereofotogrametria foi a técnica mais satisfatória. Essa escolha foi justificada pelo facto da técnica conseguir capturar imagens rapidamente, em milissegundos, além de possuir alta resolução, capacidade de armazenamento de dados e não envolver exposição à radiação ionizante.¹⁷³ Todavia, os autores consideraram que os métodos mencionados constituem um

desafio pelo facto de definirem toda a superfície facial com base em apenas alguns pontos de referência, o que pode levar à perda de informações relevantes para o estudo da assimetria.

Mais recentemente, têm sido desenvolvidas técnicas imagiológicas em 4D que permitem a captura da dinâmica dos movimentos dos músculos faciais, revelando como a assimetria na expressão facial ocorre durante o sorriso máximo. Estas técnicas representam os métodos mais recentes no estudo da assimetria facial e, portanto, existem poucos estudos que as utilizam em casos de fendas lábio-palatinas. Com o contínuo avanço e refinamento dessas técnicas, é possível que sejam cada vez mais utilizadas em futuras pesquisas, proporcionando uma nova perspectiva sobre as diferenças nos movimentos faciais entre indivíduos com e sem FLP, e auxiliando toda a caminhada terapêutica dos pacientes.¹⁷⁴⁻¹⁷⁸

Material e Métodos

Protocolo e Registo

O protocolo de revisão utilizado foi o proposto nas recomendações PRISMA (*PRISMA Statement*), recorrendo à *checklist* com o mesmo nome, disponível em http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA_2020_checklist.pdf e ao Fluxograma PRISMA disponível em <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram>.

Critérios de elegibilidade

Como ponto de partida desta revisão sistemática, formulou-se uma questão norteadora, segundo a estratégia PICOS “*Population, Intervention, Comparison, Outcomes and Study design*” (Tabela 1).

Pergunta: A utilização do molde nasoalveolar no tratamento de pacientes com FLPUC apresenta benefícios a nível do arco maxilar e morfologia nasal, comparativamente com os pacientes não tratados com o molde nasoalveolar?

Tabela 1. Estratégia PICOS.

P	População (<i>Population</i>)	Pacientes com fenda lábio-palatina unilateral completa.
I	Intervenção (<i>Intervention</i>)	Tratamento com o molde nasoalveolar.
C	Comparação (<i>Comparison</i>)	Comparação com os pacientes não tratados com o molde nasoalveolar.
O	Resultado (<i>Outcomes</i>)	Resultados a nível maxilar, estética e estrutura nasal.
S	Estudos (<i>Study design</i>)	Estudos primários por ordem preferencial: 1. Ensaios clínicos randomizados; 2. Ensaios clínicos controlados 3. Estudos de coorte prospetivos; 4. Estudos de coorte retrospectivos; 4. Estudos de caso-controlo.

Critérios de Inclusão

Para esta revisão sistemática, foram considerados os artigos que cumpriram com os seguintes critérios:

- Pacientes com fenda lábio-palatina unilateral completa não sindrómica;
- Intervenção com NAM pela técnica de Grayson ou similar;
- Estudos primários - ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos controlados, estudos observacionais analíticos (estudos de coorte prospetivos, retrospectivos, casos-controlo); teses e/ou dissertações;
- Artigos que tenham, obrigatoriamente, um grupo de estudo constituído por pacientes com FLPUC e intervencionado com NAM descrito por Grayson ou similar e um grupo controlo constituído por pacientes com FLPUC e não intervencionado com NAM;
- Artigos que contenham os resultados para os desfechos da morfologia maxilar e/ou nasal;
- Artigos publicados em qualquer idioma;
- Artigos publicados em qualquer período temporal.

Critérios de exclusão

De forma a facilitar a seleção de artigos com relevância para esta revisão sistemática, foram utilizados os seguintes critérios de exclusão:

- Artigos referentes apenas a pacientes sem FLPUC (pacientes sindrómicos, com fenda lábio-palatina bilateral, labial, atípica ou outro tipo de fenda);
- Artigos que avaliam outras técnicas de ortopedia pré-cirúrgica sem ser o NAM ativo com stents nasais (técnica de Grayson et al.);
- Artigos que não apresentem os resultados para os desfechos de interesse – morfologia maxilar e nasal;
- Artigos que não são acessíveis de forma integral nas bases de dados e em que houve a impossibilidade de contactar o(s) autor(es);

- Estudos transversais, opinião de experts, estudos observacionais descritivos como relatos de casos, séries de casos, experimental de caso único, artigos de opinião sobre o uso da técnica, revisão de literatura ou revisão sistemática, livros, editoriais, correspondências e cartas ao editor, estudos abordando a opinião dos pais/cuidadores e profissionais de saúde sobre a aplicação do NAM.

A natureza deste estudo implica que sejam considerados apenas estudos primários, sendo excluídos estudos com menor nível de evidência desde a primeira pesquisa, uma vez que pretende-se reunir um conjunto de evidências científicas sobre uma associação de intervenção - desfecho com a comparação entre dois grupos (intervenção e controlo) e, se possível, chegar a uma estimativa de efeito.

Para esta revisão sistemática, também é importante não aplicar qualquer filtro temporal ou de idioma de forma a reduzir a possibilidade de exclusão de estudos relevantes.

Fontes de Informação e Estratégias de Pesquisa

Uma pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados: PubMed (via *National Library of Medicine*), Cochrane Library, EBSCOhost, ScienceDirect e Web of Science. Para que a pesquisa fosse o mais abrangente possível, também foram consultadas outras fontes: a literatura cinzenta e pesquisa de referências inseridas em artigos relevantes sobre este tema.

Utilizando a pesquisa avançada, fizeram-se combinações estratégicas de palavras-chave (Tabela 2).

Tabela 2. União de descritores, palavras-chave e operadores booleanos.

P	População (Population)	"Complete unilateral cleft lip and palate".
I	Intervenção (Intervention)	"nasoalveolar molding" OR "nasoalveolar moulding" OR "presurgical orthopedics".
C	Comparação (Comparison)	Não foi utilizada qualquer palavra-chave para o grupo controlo.
O	Resultado (Outcomes)	"maxilla" OR "maxillary arch" OR "maxillary morphology" OR "dental arch" OR "alveolar gap" OR "alveolar process" OR "nasal" OR "nasolabial" OR "nose".
S	Estudos (Study design)	Apesar de só serem considerados RCTs e estudos clínicos não randomizados (ensaios clínicos, coorte, caso-controlo) não foi aplicado qualquer filtro de pesquisa relativo ao desenho de estudo.

De forma a proporcionar uma maior transparência e facilidade para uma eventual reprodução e atualização desta revisão sistemática, é detalhada, através de figuras *Print Screen* adaptadas (Figuras 11, 12, 13, 14 e 15), a estratégia de busca realizada nas principais bases de dados.

A data da última pesquisa nas bases de dados e fontes de informação ocorreu em 16 de agosto de 2023.

Pesquisa nas bases de dados

Pubmed

Search	Actions	Details	Query	Results
#4	...	▼	Search: #1 AND #2 AND #3 "Complete unilateral cleft lip and palate"[All Fields] AND ("nasalveolar molding"[All Fields] OR "nasalveolar moulding"[All Fields] OR "presurgical orthopedics"[All Fields]) AND ("maxilla"[All Fields] OR "maxillary arch"[All Fields] OR "maxillary morphology"[All Fields] OR "dental arch"[All Fields] OR "alveolar gap"[All Fields] OR "alveolar process"[All Fields] OR "nasal"[All Fields] OR "nasolabial"[All Fields] OR "nose"[All Fields])	53
#3	...	▼	Search: "maxilla" OR "maxillary arch" OR "maxillary morphology" OR "dental arch" OR "alveolar gap" OR "alveolar process" OR "nasal" OR "nasolabial" OR "nose" "maxilla"[All Fields] OR "maxillary arch"[All Fields] OR "maxillary morphology"[All Fields] OR "dental arch"[All Fields] OR "alveolar gap"[All Fields] OR "alveolar process"[All Fields] OR "nasal"[All Fields] OR "nasolabial"[All Fields] OR "nose"[All Fields]	277,587
#2	...	▼	Search: "nasalveolar molding" OR "nasalveolar moulding" OR "presurgical orthopedics" "nasalveolar molding"[All Fields] OR "nasalveolar moulding"[All Fields] OR "presurgical orthopedics"[All Fields]	427
#1	...	▼	Search: "Complete unilateral cleft lip and palate" "Complete unilateral cleft lip and palate"[All Fields]	477

Figura 11. Estratégia de pesquisa na Pubmed.
Fonte: *Print screen adaptado (Pubmed)*.

Cochrane Library

		Print search history	
#1	"Complete unilateral cleft lip and palate"	Limits	59
#2	"nasosveolar molding" OR "nasosveolar moulding" OR "presurgical orthopedics"	Limits	56
#3	"maxilla" OR "maxillary arch" OR "maxillary morphology" OR "dental arch" OR "alveolar gap" OR "alveolar process" OR "nasal" OR "nasolabial" OR "nose"	Limits	33862
#4	#1 AND #2 AND #3	Limits	17

Figura 12. Estratégia de pesquisa na Cochrane Library.

Fonte: Print screen adaptado (Cochrane Library).

EBSCOhost

Search ID#	Search Terms	Search Options	Actions
S3	TX ("Complete unilateral cleft lip and palate") AND TX ("nasosveolar molding" OR "nasosveolar moulding" OR "presurgical orthopedics") AND TX ("maxilla" OR "maxillary arch" OR "maxillary morphology" OR "dental arch" OR "alveolar gap" OR "alveolar process" OR "craniofacial development" OR "nasal" OR "nasolabial" OR "nose")	Expanders - Apply equivalent subjects Search modes - Boolean/Phrase	View Results (40)
S2	TX ("Complete unilateral cleft lip and palate") AND TX ("nasosveolar molding" OR "nasosveolar moulding" OR "presurgical orthopedics")	Expanders - Apply equivalent subjects Search modes - Boolean/Phrase	View Results (41)
S1	TX "Complete unilateral cleft lip and palate"	Expanders - Apply equivalent subjects Search modes - Boolean/Phrase	View Results (185)

Figura 13. Estratégia de pesquisa na EBSCOhost.

Fonte: Print screen adaptado (EBSCOhost).

Science Direct

("Complete unilateral cleft lip and palate") AND ("nasosveolar molding" OR "nasosveolar moulding") AND ("maxilla" OR "maxillary arch" OR "dental arch" OR "alveolar gap" OR "nasal" OR "nose")

Number of search results: 44

🔍 Re-run search ⌚ Only show me new results

Figura 14. Estratégia de pesquisa na Science Direct.

Fonte: Print screen adaptado (Science Direct).

Web of science

<input type="checkbox"/>	3	((ALL=("Complete unilateral cleft lip and palate")) AND ALL=("nasalveolar molding" OR "nasalveolar moulding" OR "presurgical orthopedics")) AND ALL= ("maxilla" OR "maxillary arch" OR "maxillary morphology" OR "dental arch" OR "alveolar gap" OR "alveolar process" OR "nasal" OR "nasolabial" OR "nose")	41	Add to query ▾
<input type="checkbox"/>	2	(ALL=("Complete unilateral cleft lip and palate")) AND ALL=("nasalveolar molding" OR "nasalveolar moulding" OR "presurgical orthopedics")	51	Add to query ▾
<input type="checkbox"/>	1	ALL=("Complete unilateral cleft lip and palate")	402	Add to query ▾

Figura 15. Estratégia de pesquisa na Web of Science.
Fonte: Print screen adaptado (Web of Science).

Literatura cinzenta

Esta pesquisa foi efetuada no sentido de diminuir o viés de publicação e seleção, de forma a encontrar possíveis estudos relevantes, mas que não se encontravam publicados pelo facto de, por exemplo, apresentarem resultados negativos e, por conseguinte, não terem sido aceites para publicação.¹⁷⁹ Outra situação, poderá ser devido a um considerável intervalo de tempo entre a submissão e a publicação de evidências. A literatura cinzenta também pode ajudar a mostrar o panorama mais atual do que está a acontecer dentro de um conjunto de evidências ou área de prática, no momento da revisão.¹⁸⁰

Google académico

Uma pesquisa foi realizada no google académico com a mesma combinação de palavras-chave e obtiveram-se 1310 resultados. Desses, apenas os 100 primeiros resultados (que normalmente são considerados os mais relevantes) foram avaliados para inclusão na etapa de triagem.

OATD – Open Access Theses and Dissertations

A pesquisa foi realizada apenas com a palavra-chave “*nasoalveolar molding*” e foram encontrados apenas 7 resultados disponíveis.

Lista de referências de artigos relevantes

Foram encontradas 19 referências em artigos que, pela sua leitura em formato de referência, poderiam vir a cumprir os critérios de elegibilidade.

Risco de viés de cada estudo

Para a análise dos ensaios clínicos randomizados, foi realizada uma avaliação do risco de viés utilizando a Ferramenta *Cochrane Collaboration Risk of Bias*. Todos os aspetos desta ferramenta, incluindo a geração de sequência aleatória, ocultação de alocação, ocultação de participantes, ocultação da avaliação de resultados, dados de resultados incompletos, relatórios seletivos e outras formas de viés, foram avaliados de acordo com as diretrizes fornecidas pelo Manual Cochrane. A avaliação foi conduzida por dois revisores independentes, que analisaram os artigos em sua totalidade. Qualquer divergência foi resolvida por meio de discussão e consenso, a fim de classificar o artigo como apresentando um risco de viés baixo, alto ou incerto.¹⁸¹

Para os estudos não randomizados incluídos foi aplicada a ferramenta *Risk of Bias in Non-Randomized Studies of Interventions* (ROBINS-I) com todos os seus domínios.¹⁸²

Resultados

Seleção dos Estudos

A autora principal procedeu à pesquisa, com as mesmas combinações de palavras-chave, nas fontes de dados já suprarreferidas e à repetição de todo o processo seletivo em três tempos diferentes de forma a aumentar a confiabilidade intrapesquisador. A reprodução independente da pesquisa, com o respetivo processo de triagem foi realizada pela segunda autora e quando necessário recorreu-se ao auxílio da terceira autora. Nas bases de dados principais, procedeu-se à ativação de notificação por e-mail caso algum artigo relacionado com as palavras-chave da estratégia de pesquisa fosse, entretanto, publicado.

Os artigos, encontrados nas bases de dados já mencionadas, foram exportados para o gerenciador de referências Mendeley e os artigos duplicados (presentes na mesma base de dados e entre bases de dados diferentes) foram analisados e corrigidos com o Mendeley. Posteriormente, foram selecionados apenas os estudos com títulos e resumos consonantes com os critérios de inclusão e exclusão desta revisão. Por último, todo o conteúdo textual foi analisado nos artigos que poderiam cumprir com os critérios de elegibilidade ou naqueles em que o título e resumo não eram totalmente esclarecedores.

Os autores foram contactados quando o estudo não se encontrava disponível para leitura completa e pela leitura do título e resumo pareciam cumprir com os critérios de elegibilidade e quando, mesmo após a leitura do texto completo, ainda restavam dúvidas relativamente à sua relevância.

Com base nas fontes de dados consultadas e de acordo com a estratégia de pesquisa adotada, identificou-se um total de 321 artigos. Após a remoção dos artigos duplicados, permaneceram 243 estudos. Em sequência de uma avaliação preliminar dos títulos e resumos, foram excluídos 139 deles. Além disso, durante a análise completa dos artigos, foram eliminados 89, pois não continham todas as informações necessárias para responder à pergunta clínica. Consequentemente, os 15 artigos restantes foram incorporados nesta revisão sistemática, como evidenciado no diagrama de fluxo apresentado na Figura 16.

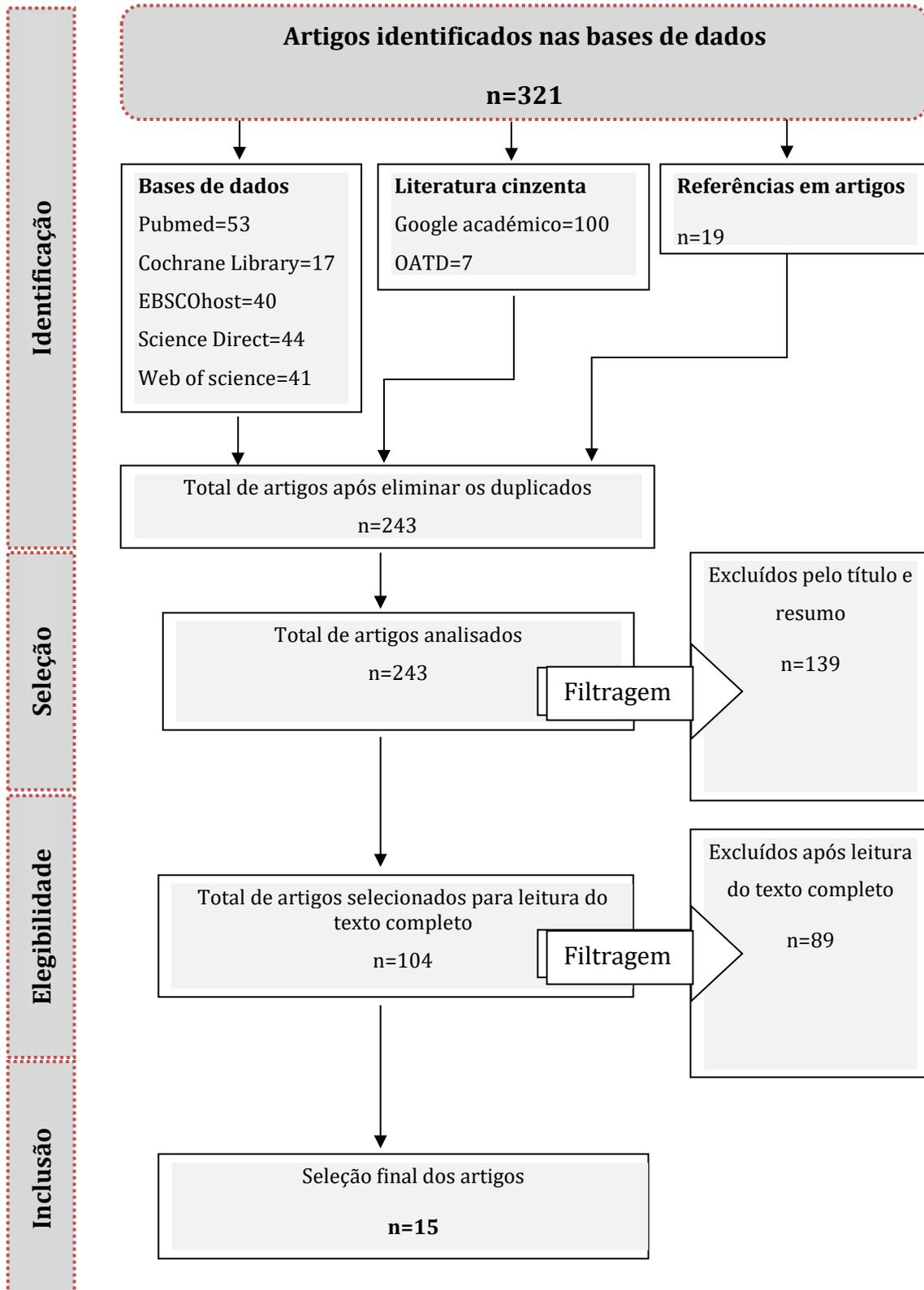


Figura 16. Diagrama de fluxo segundo as diretrizes *PRISMA*.

Autores contactados no âmbito da realização da revisão sistemática

De forma a aceder a todos os artigos que poderiam cumprir com os critérios de elegibilidade, ou de forma a esclarecer dúvidas relativamente aos mesmos, foram contactados vários autores. Desta forma, os que contribuíram com as suas respostas ou disponibilidade dos seus artigos para a realização desta revisão sistemática foram:

- Dr. Sean Clouston, Professor at Stony Brook University, United States;
- Dr. Pieter U Dijkstra, Professor University of Groningen. Netherlands;
- Dr. Philip Chen – Managing Director at Taipei Medical University Hospital, Taiwan;
- Dr. Mohamed Abd-El-Ghafour Omar, BDS, MSc, PhD, M Orth RCS (Edinburgh) Cleft-Craniofacial Orthodontist. Faculty Member at Cairo University, Egypt;
- Dr^a Anne Marie Kuijpers-Jagtman (estudos Dutchcleft), DDS, PhD, FDSRCSEng Senior Researcher & Educator at University Medical Centre Groningen (UMCG), Netherlands;
- Dr. Ricardo Bennun, MD, MS, PhD Managing Director at Asociacion PIEL. Argentina;
- Dr^a. Dawlat Emara, Professor at Cairo University. Cairo, Egypt;
- Dr^a. Tulasi Nayak, Master of Dental Surgery, India;
- Dr. Prabhat Chaudhari, BDS MDS MFDS RCPS (Glasg) MFDS RCS (Eng). Additional Professor at All India Institute of Medical Sciences New Delhi, India;
- Dr. Yu-Fang Liao, DDS, PhD Department of Craniofacial Orthodontics, Chang Gung Memorial Hospital;
- Dr. Julio Villanueva. Professor at University of Chile Santiago, Chile.

Através dos artigos fornecidos pelos autores supracitados, ou por meio de dúvidas colocadas aos mesmos, foi possível incluir, por esta via, um estudo realizado, em 2021, pela Dr.^a Tulasi Nayak.

Coleta dos dados dos estudos incluídos

Para a extração das características dos estudos incluídos consideraram-se os seguintes tópicos:

- | | |
|--|---|
| ✓ Estudo/ País/ Ano/
Desenho do estudo | ✓ Caracterização das variáveis |
| ✓ Objetivo | ✓ Identificação das variáveis
de desfecho |
| ✓ Quantidade total da amostra
e do grupo NAM e Sem NAM | ✓ Métodos de avaliação |
| ✓ Idade de início e duração da
terapia com NAM | ✓ Principais resultados |
| ✓ Género dos pacientes da
amostra | ✓ Média e desvio padrão |
| ✓ Caracterização da amostra
relativamente ao lado
acometido pela fenda | ✓ <i>Follow-up</i> e T avaliação |
| | ✓ Outras considerações: Idade
e técnica das cirurgias de
reparo primário ou outras
observações consideradas
importantes |

O tipo de intervenção e a condição associada aos pacientes foi considerada na seleção dos estudos, mas não foi discriminada na tabela das características pelo facto de serem dados de elegibilidade obrigatória em todos os estudos. Com efeito, todos os pacientes estudados apresentam a condição FLPUC e a intervenção NAM preconizada por Grayson et al. (1999)⁹⁰ ou similar. Os estudos de Nayak et al. (2021) e Liang et al. (2018) utilizam a técnica NAM descrita por Liou et al. (2004) que é semelhante à de Grayson, exceto quando o stent nasal é adicionado. Com efeito, na técnica de Liou et al. (2004), a moldagem alveolar e nasal é realizada ao mesmo tempo¹⁵³.

Na tabela 3 são apresentadas as principais informações extraídas dos estudos.

Tabela 3. Características dos estudos incluídos (1ª parte – características da amostra populacional e 2ª parte – características da mensuração dos desfechos e resultados).

Amostra populacional (continua...)

Estudo/Ano/País	Design estudo	Objetivo	N total da amostra	N grupo NAM	N grupo Sem NAM	Idade início NAM/ Duração terapia NAM	Género	N lado da FLPUC
Saad et al. (2020) ¹⁸³ Egipto	RCT	Avaliar as alterações tridimensionais progressivas da geometria maxilar em pacientes com FLPUC com e Sem NAM.	N total = 40 pacientes com FLPUC N total modelos scaneados = 120	N NAM=20	N Sem NAM = 20	Idade início terapia NAM~<2 semanas Duração terapia NAM~6 semanas= <i>follow-up</i> do estudo	N total masculino =23 (11 no grupo NAM e 12 no Sem NAM) N total feminino=17 (9 no grupo NAM e 8 no Sem NAM)	N total lado direito =17 pacientes (8 no grupo NAM e 9 no grupo Sem NAM) N total lado esquerdo =23 pacientes (12 no grupo NAM e 11 no grupo Sem NAM).
Shetty et al. (2017) ¹⁸⁴ Índia	RCT	Investigar o efeito a longo prazo do NAM no crescimento do arco maxilar desde a primeira infância até aos 6 anos de idade em pacientes com FLPUC apresentando NAM em diferentes idades.	N total = 120 pacientes Divisão em 3 subgrupos	N NAM=60 SG1 (1 mês) =20; SG2 (1-6 meses) =20; SG 3 (6-12 meses) =20	N Sem NAM = 60 SG 1=20; SG2=20; SG 3=20	Média idade início terapia NAM: SG1 = 11 dias (1-28 dias); SG2= 94 dias (33-180 dias); SG3=235 dias (180-365 dias) Duração terapia NAM: sem informação.	Sem informação	Sem informação
Lautner et al. (2020) ¹⁸⁵ Alemanha	Estudo de coorte retrospectivo	Avaliar os efeitos do NAM na região da fenda alveolar em pacientes com FLPUC.	N total = 20 pacientes N total modelos =40	N NAM=10	N Sem NAM = 10	Idade início terapia NAM=1 ^o s dias após o nascimento Duração terapia NAM: não é mencionado; T médio entre as 2 moldagens ~119 dias (grupo NAM) e ~129 dias (grupo Sem NAM).	Sem informação	Sem informação

Estudo/Ano/ País	Tipo de variáveis	Variáveis de desfecho	Método de avaliação	Principais resultados	Média ± DP	Follow-up T avaliação	Outras considerações
Saad et al. (2020) ¹⁸³ Egipto	Variáveis quantitativas objetivas	Distância anterior gap alveolar (fenda transversal, largura e comprimento da fenda); Posição da linha média; Crescimento transversal (largura arco maxilar anterior; largura arco médio; largura arco posterior); Crescimento sagital (comprimento sagital do segmento menor; comprimento sagital do segmento maior); Crescimento vertical. Expressas em % e mm	Análise CAD dos 120 modelos scaneados com uma máquina de varredura a laser - software 3D. Os marcos e as variáveis foram identificados e digitalizados nos modelos 3D.	56,42% da fenda (P <0,001) foi reduzido nas primeiras 3 semanas de NAM. O ponto final do MA foi obtido em 6 semanas (86,25%). O efeito NAM diminuiu tanto quanto posterior; a largura do arco anterior reduziu ligeiramente (1,23%); os arcos médio e posterior aumentaram ligeiramente (P >0,999 e P = 0,288, respetivamente). A largura do arco posterior foi a que menos se alterou e, por isso, considerada uma linha de base, enquanto a anterior foi o pivô da rotação do segmento. Ambos os grupos apresentaram diferentes padrões de rotação do segmento e crescimento sagital. O grupo Sem NAM apresentou um ligeiro aumento no comprimento da fenda, largura do arco e posição da linha média.	Resultados pré, durante e pós-terapia NAM Média e DP: apresentados para cada resultado de desfecho	Follow-up total = 6 semanas após intervenção NAM T avaliação em 3 tempos Média T Grupo NAM: T0=Antes do NAM=13,5 ±1,6 dias; T1=36,5 ± 2,2 dias; T2=60,9 ± 2,7 dias Média T Grupo Sem NAM: T0=13,3 ±1,6 dias; T1=36,1 ± 2,3 dias; T2=60,3 ± 2,6 dias	Todas as avaliações e medições remeteram-se ao período pré-cirúrgico.
Shetty et al. (2017) ¹⁸⁴ Índia	Variáveis quantitativas objetivas	ISD (distância intersegmentar=distância anterior do gap alveolar); ICW (largura intercanina); PAW (largura do arco posterior). Expressas em mm	Paquímetro deslizante com precisão de 0,01mm	Entre T1 e T2, a ISD diminuiu significativamente no grupo NAM e aumentou no grupo Sem NAM, enquanto a ICW, em ambos os grupos, não mostrou mudança significativa. Entre T2 e T3, ISD e ICW foram reduzidos significativamente no grupo Sem NAM devido ao colapso do arco. No grupo Sem NAM, a ISD reduziu ligeiramente com ICW permanecendo quase semelhante às normas sem fenda. Portanto, a ISD reduzida após o NAM melhora a simetria e a estabilidade do arco e, portanto, pode prevenir o colapso do arco a longo prazo.	Resultados pré e pós-terapia NAM Média e DP: apresentados para cada resultado de desfecho	Follow-up total= 6 anos T avaliação em 3 tempos T1 (Antes do NAM), T2 (antes da queiloplastia) e T3 (aos 6 anos)	Idade queiloplastia de avanço de rotação modificada no grupo NAM e Sem NAM - SG1=6 meses; SG2=6-9 meses; SG3=9-15 meses Idade palatoplastia <i>pushback</i> no grupo NAM e Sem NAM - 18 meses. Todas as cirurgias realizadas pelo mesmo cirurgião. Não foi realizada dissecação nasal primária ou gengivoperiosteoplastia.
Lautner et al. (2020) ¹⁸⁵ Alemanha	Variáveis quantitativas objetivas	Distância linear do gap alveolar anterior (mm) e quantificação virtual do volume do gap em ambos os grupos. Expressas em mm e mm ³	Modelos digitalizados em 3D e avaliações realizadas por computador com software 3D	Houve uma redução significativa (p <0,05) na largura da fenda anterior e no volume da fenda alveolar desde o nascimento até ao pré-operatório. Cerca de 50% do grupo Sem NAM apresentou aumentos discretos no volume da fenda.	Resultados pré e pós-terapia; Média e DP: apresentados para cada resultado de desfecho	T avaliação em 2 tempos T0 (Antes do NAM) e T1 (antes da queiloplastia)	Estudo teve em conta apenas os efeitos do NAM antes de qualquer intervenção cirúrgica.

Amostra populacional (continua...)

Estudo/Ano/País	Design estudo	Objetivo	N total da amostra	N grupo NAM	N grupo Sem NAM	Idade início NAM/ Duração terapia NAM	Género	N lado da FLPUC
Yuxiang et al. (2014) ¹³⁴ China	Ensaio clínico	Avaliar o efeito do NAM sobre as deformidades palatinas em pacientes com FLPUC.	N total = 57 (Dividido em 3 grupos) N total FLPUC =38	N NAM=19	N Sem NAM=19 N Sem FLPUC (morfologia normal) =19	Média idade início NAM=12,5 dias (3-28 dias) Duração terapia NAM: sem informação	N total masculino=31 (10 no grupo A; 12 no grupo B; 9 no grupo C) N total feminino= 26 (9 no grupo A; 7 no grupo B; 10 no grupo C)	Sem informação
Ocak et al. (2023) ¹⁸⁶ Turquia	Estudo de coorte retrospectivo	Avaliar os efeitos da terapia NAM nas dimensões do arco maxilar e nas características da má oclusão em pacientes com FLPUC da dentição decídua.	N total=54 N total FLPUC =37 N total FLPB =17	N NAM FLPUC=21 pacientes	N Sem NAM FLPUC = 16 pacientes	Idade início terapia NAM= até 10 dias após o nascimento Duração terapia NAM ~ 3 a 4 meses	N total masculino=29 N total feminino=25	N total FLPUC lado direito=12 N total FLPUC lado esquerdo=25
Clark et al. (2011) ¹⁸⁷ EUA (Texas, Houston)	Estudo de coorte retrospectivo	Avaliar a eficácia a longo prazo do NAM a nível do arco maxilar e morfologia nasolabial em pacientes com FLPUC.	N total = 25 pacientes	N NAM=20	N Sem NAM=5	Idade mediana início terapia NAM= 0,8 meses (de 0,5 a 1,2 meses) Duração mediana terapia NAM=3,6 meses (de 2,3 a 4,9 meses) Grupo NAM - idade mediana cirurgia=5,5 meses (2,8 a 6,2 meses) Grupo Sem NAM - idade mediana cirurgia=5,0 meses	Sem informação	Sem informação

Estudo/Ano/ País	Tipo de variáveis	Variáveis de desfecho	Método de avaliação	Principais Resultados	Média ± DP	Follow up T avaliação	Outras considerações
Yuxiang et al. (2014) ¹³⁴ China	Variáveis quantitativas objetivas	AW – largura do arco; AC – circunferência do arco; PA – Área palatina; CPW – largura da fenda palatina; CWA – largura da fenda do processo alveolar; CWAS – distância sagital da fenda; CWAH – distância horizontal da fenda; PMD – inclinação da protuberância maxilar anterior; CA – área da fenda; TW – Distância nodal intermaxilar bilateral.	Paquímetro digital de vernier <i>Digimizer 4.0.0.0 Software</i> de análise de medição gráfica (<i>Software MedCalcCompany, USA</i>) para marcação de medições.	Aumento significativo do AW, AC e PA no grupo FLPUC NAM (P<0,05), enquanto CPW, CWA, CWAS, CWAH, PMD e CA diminuíram significativamente (P<0,05). No entanto, nenhuma diferença significativa foi observada com os casos do grupo Sem FLPUC (P<0,05). No grupo FLPUC Sem NAM, o AW, CPW, CA e PA aumentaram significativamente em comparação com os casos do grupo NAM antes do tratamento com NAM (P<0,05). O TW não teve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos (P>0,05).	Resultados pré e pós-terapia apenas no grupo A Média e DP: apresentados, para cada variável, apenas no grupo NAM no pré e pós-tratamento com NAM; nos grupos Sem NAM e Sem FLPUC não foram avaliados no T correspondente ao pré-tratamento NAM do grupo NAM – média e DP apenas no T correspondente ao pós-NAM do grupo A.	<i>Follow-up</i> total=Até à queiloplastia T grupo NAM (T1=antes do NAM; T2=após NAM) T grupo Sem NAM (T1=antes da queiloplastia) T grupo Sem FLP=sem informação	Avaliação realizada antes de qualquer intervenção cirúrgica primária. Média idade queiloplastia: Grupo NAM = 97,8 dias (89-106 dias); Grupo Sem NAM=92,2 dias (68-105 dias); Grupo sem FLP= 94,3 dias (73-108 dias).
Ocak et al. (2023) ¹⁸⁶ Turquia	Variáveis quantitativas objetivas	Arcada dentária: Largura intercaninos; Largura intermolar; Comprimento do arco: profundidade do arco. Oclusão; nível transversal (definida como a presença ou ausência de mordida cruzada nos lados esquerdo e direito) Relação incisivos (avaliação em relação ao <i>overjet</i> e ao <i>overbite</i>).	Digitalização dos modelos dentários utilizando o <i>software Orthomodel</i> . As medidas lineares da arcada dentária maxilar foram realizadas com o mesmo software e as características da má oclusão foram avaliadas. As relações da arcada dentária foram avaliadas com o índice de 5 anos em pacientes com FLPUC.	A terapia NAM não teve efeito significativo nas medidas do arco maxilar nem nas características da má oclusão. Para ambos os lados esquerdo e direito da oclusão, os pacientes com FLPUC apresentaram maior frequência de mordida cruzada (grupo NAM: 61,9%; grupo Sem NAM: 62,5%). Frequência mordida cruzada anterior: grupo NAM=12,1%; grupo Sem NAM=23,8%. Frequência <i>overjet</i> normal: grupo NAM FLPUC=76,2%; grupo Sem NAM FLPUC=62,4%. Aumento do <i>overbite</i> observado principalmente nos pacientes com FLPUC do grupo NAM.	Apenas resultados pós-tratamento Média e DP: apresentados para as medidas da arcada dentária.	T avaliação ~ 5 anos. Idade média T grupo FLPUC NAM=4,8 ±0,9 anos Idade média T grupo FLPUC Sem NAM =5,0±1,0 anos	Idade Queiloplastia com técnica de Millard modificada ~3 a 4 meses após o início com NAM Idade palatoplastia com 2 retalhos ~12 meses
Clark et al. (2011) ¹⁸⁷ EUA	Variáveis quantitativas objetivas	Medidas labiais (projeção da crista philtri, vermelhão dos lábios); nasais (desvio pronasal para a linha média, largura alar, projeção nasal); arco maxilar (segmentos alveolar menor e maior, largura intercaninos, largura intermolar, comprimento do arco maxilar; oclusão (mordida cruzada).	Avaliação clínica e estereofotografia tridimensional da oclusão dentária e da morfologia facial. A configuração e oclusão da arcada dentária foram registradas em modelos dentários de gesso, que foram digitalizados a posteriori para as medições.	Tendência de melhoria clínica, a longo prazo, na anatomia nasal e labial após a terapia com NAM. 88% pacientes grupo NAM e 100% pacientes grupo Sem NAM apresentaram mordida cruzada anterior. No entanto, não houve diferença significativa (p<0,05) na configuração e oclusão da arcada dentária entre os grupos NAM e Sem NAM.	Apenas resultados pós-tratamento Mediana e DP: apresentados para cada resultado de desfecho.	T avaliação grupo NAM: 5,1 anos (2,6 a 10 anos) T avaliação grupo Sem NAM: 6 anos (4,9 a 7,6 anos)	No grupo NAM, foram excluídos 3 pacientes da análise quantitativa do modelo dentário porque faltavam incisivos centrais e caninos. No grupo Sem NAM foi excluído 1 paciente pelos mesmos motivos.

Amostra populacional (continua...)

Estudo/Ano/País	Design estudo	Objetivo	N total da amostra	N grupo NAM	N grupo Sem NAM	Idade início NAM/Duração terapia NAM	Género	N lado da FLPUC
El-Bestar et al. (2021)¹⁸⁸ Egipto	RCT	Avaliar o resultado do uso do NAM como modalidade ortodôntica pré-cirúrgica para o tratamento de pacientes com FLPUC associada à deformidade nasal.	N total = 16 pacientes	N=8 pacientes	N=8 pacientes	Idade pacientes do grupo NAM e Sem NAM \approx 2-3 semanas. Duração terapia NAM: sem informação	Sem informação	Sem informação
Liang et al. (2018)¹⁸⁹ China	Estudo de coorte retrospectivo	Avaliar a eficácia do NAM na simetria e modelagem nasal a longo prazo após a queiloplastia primária sem dissecação concomitante da cartilagem nasal, em pacientes com FLPUC.	N total = 84 pacientes	N=42 pacientes	N=42 pacientes	Média idade início terapia NAM = 33 dias (24-61 dias); Duração média terapia NAM = 72 dias (36 a 104 dias). Média queiloplastia NAM = 113 dias Média queiloplastia Sem NAM: =109 dias	N total masculino=47 (22 no grupo NAM e 25 no grupo controlo) N total feminino=37 (20 no grupo NAM e 17 no grupo controlo)	N total lado direito=24 pacientes (11 no grupo NAM e 13 no grupo Sem NAM) N total lado esquerdo = 60 pacientes (31 no grupo NAM e 29 no grupo controlo)
Yin et al. (2022)¹⁹⁰ China	Estudo de coorte retrospectivo	Avaliar tridimensionalmente a eficácia a curto prazo da terapia NAM na morfologia nasolabial em pacientes com FLPUC.	N total = 36 pacientes	N NAM=18 pacientes	N Sem NAM =18 pacientes	Média idade início NAM=18,33 dias (2-32 dias) Duração média terapia NAM=99,08 dias (65-126 dias)	N total masculino=21 (11 no grupo NAM e 10 no Sem NAM) N total feminino=15 (7 no grupo NAM e 8 no grupo Sem NAM)	Sem informação

Estudo/Ano/País	Tipo de variáveis	Variáveis de desfecho	Método de avaliação	Principais Resultados	Média ± DP	Follow-up T avaliação	Outras considerações
El Bestar et al. (2021)¹⁸⁸ Egipto	Objetivas Subjetivas Quantitativas	Medições objetivas: <ul style="list-style-type: none"> Razão altura hemicolumelar lado fenda/normal Razão largura base alar lado fenda/normal Diferença ângulo domal lado fenda/normal Avaliação subjetiva da simetria nasal através de fotografia pós-operatória do 6º mês.	Fotografias digitais frontais e basilares foram tiradas para todos os pacientes da mesma distância e ângulo durante a expressão facial neutra. 3 cirurgiões de rinoplastia deram uma pontuação percentual representando o grau de semelhança entre o lado fenda/normal.	Foi encontrada diferença estatisticamente significativa ($p=0,046$) em relação à altura hemicolumelar. Embora os valores da largura da base alar tenham sido ligeiramente menores no grupo NAM, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada para os valores da largura da base alar ou dos ângulos domais. NAM provou simetria nasal pós-cirúrgica superior em comparação com o grupo Sem NAM em relação à altura da narina.	Apenas resultados pós-tratamento Média e DP: apresentados para cada resultado de desfecho.	Follow-up=Até ao 6º mês de vida Fotografias pós-operatórias realizadas nas visitas de follow-up em 2 semanas e no 1º, 2º, 4º e 6º mês de vida. T=6 meses	Todos os pacientes foram submetidos à queiloplastia, técnica Millard, com idade média de 3,5 meses. Foi utilizada a última fotografia dos 6 meses de vida para a avaliação objetiva e subjetiva.
Liang et al. (2018)¹⁸⁹ China	Subjetivas Quantitativas	Posição da base da asa nasal bilateral; simetria da cúpula nasal; sulco nasolabial; simetria da cúpula nasal bilateral e narina; comprimento da columela; ápice nasal.	Através de fotografias pós-operatórias aos 4/5 anos de face inteira e oblíqua submentoniana. Um total de 10 profissionais de diferentes áreas realizaram a avaliação subjetiva da estética facial pontuando com valores de 1 a 5 (1=ruim, 2=razoável, 3=média, 4=bom, 5=excelente).	Após 1 a 3 meses de NAM, mas antes da queiloplastia primária, a cartilagem nasal e alveolar deslocada mostrou melhoria óbvia. No entanto, as pontuações nos grupos NAM e Sem NAM, aos 4 a 5 anos, de pós-operatório foram de $66,62 \pm 14,25$ e $66,31 \pm 15,08$, respetivamente. Não houve diferença significativa entre os dois grupos ($P=0,009$, $P=0,923$). O NAM como terapia adjuvante no estágio inicial para correção da deformidade nasal é benéfica antes da queiloplastia primária, mas é insuficiente para manter a simetria das narinas, a longo prazo, após a queiloplastia.	Apenas resultados pós-tratamento Média e DP: apresentados para a soma dos resultados totais de avaliação subjetiva no grupo NAM e Sem NAM.	T avaliação: 4/5 anos T1 - após NAM Idade média T2 grupo NAM e Sem NAM=4,63 anos (4,28-4,87 anos)	Após a queiloplastia, foi colocado um conformador nasal de silicone na narina por 6 meses nos 2 grupos NAM e Sem NAM. Nenhum paciente foi sujeito à dissecação da cartilagem nasal. Técnica NAM de Liou et al. (2004) ¹⁵³
Yin et al. (2022)¹⁹⁰ China	Objetivas Quantitativas	Altura e comprimento do lábio fenda/normal; Largura da fenda labial; distância vertical entre crista philtri esquerda e direita; desvio e comprimento columelar; largura da narina fenda/normal; altura da narina do lado fenda; largura bi-alar.	Os marcadores anatómicos faciais foram identificados em cada modelo 12 parâmetros nasolabiais foram medidos para comparar os resultados pós-cirúrgicos dos dois grupos Os modelos nasolabiais 3D foram medidos diretamente com o paquímetro eletrónico e transferidor.	No grupo NAM, a largura da fenda, a distância vertical entre o duplo Crista philtri e o desvio columelar foram reduzidos em comparação com o grupo Sem NAM. E a altura da narina foi maior do que no grupo Sem NAM. As diferenças entre os dois grupos foram estatisticamente significativas ($p < 0,05$). Não houve diferenças estatísticas no comprimento columelar, largura da narina e largura bi-alar entre os dois grupos. No entanto, a largura da narina no lado da fenda no grupo NAM diminuiu em média 1,1 mm.	Apenas resultados pós-tratamento Média e DP: apresentados para cada resultado de desfecho.	T avaliação: até à queiloplastia	Foram considerados os efeitos do NAM antes de qualquer intervenção cirúrgica.

Amostra populacional (continua...)

Estudo/Ano/País	Design estudo	Objetivo	N total da amostra	N grupo NAM	N grupo Sem NAM	Idade início NAM/ Duração terapia NAM	Género	N lado da FLPUC
Nayak et al. (2021)¹⁹¹ Índia	Estudo de coorte retrospectivo	Avaliar e comparar a estética e simetria nasolabial pós-operatória de 5 anos de pacientes tratados com NAM e Sem NAM.	N total=86 pacientes	N NAM = 38 pacientes	N Sem NAM= 48 pacientes	Idade início terapia NAM= apenas pacientes que chegaram ao centro antes das 6 semanas foram tratados com NAM Duração média terapia NAM=4 meses	N total masculino =35 (19 no grupo NAM e 16 no grupo Sem NAM) N total feminino =51 (19 no grupo NAM e 32 no grupo Sem NAM)	Sem informação
Chang et al. (2010)¹⁹² China (Taiwan)	Estudo de coorte retrospectivo	Investigar o efeito a longo prazo de 4 terapias distintas (I- Sem NAM + Rinoplastia primária; II- apenas NAM; III- NAM + Rinoplastia primária; IV -NAM + Rinoplastia primária + sobrecorreção) na morfologia nasal.	N total=76 pacientes	N grupo NAM= II+III+IV=53 pacientes Grupo II = 16; grupo III = 14; grupo IV=23	N grupo Sem NAM=grupo I = 23 pacientes	Idade início terapia NAM=até 2 semanas após o nascimento Duração média terapia NAM: sem informação	Sem informação	Sem informação

Mensuração dos desfechos e resultados (continua...)

Estudo/Ano/País	Tipo de variáveis	Variáveis de desfecho	Método de avaliação	Principais Resultados	Média ± DP	Follow-up T avaliação	Outras considerações
Nayak et al. (2021) ¹⁹¹ Índia	Variáveis Objetivas subjetivas Quantitativas	<u>Medidas lineares:</u> altura da narina; largura da narina; largura da base alar; altura da columela. <u>Medida angular:</u> ângulo de desvio da columela (pós-queiloplastia e aos 5 anos de idade) <u>Medidas subjetivas:</u> Escala Asher-McDade - forma nasal, desvio do nariz forma do vermelhão do lábio e perfil nasal (aos 5 anos de idade).	<u>Avaliação objetiva</u> através de fotografias basais 1:1 – medições realizadas diretamente nas fotografias através do <i>Software ImageJ</i> . Medidas lineares avaliadas como razões. <u>Avaliação subjetiva</u> através da Escala <i>Likert</i> (1= “muito bom”, 5= “muito ruim”) para os parâmetros Asher-McDade.	Resultados objetivos: Pós-operatório imediato - Melhoria estatisticamente significativa no desvio da columela, proporção altura da narina e proporção comprimento da columela no grupo NAM em comparação ao Sem NAM (p=0.04. No período <i>follow-up</i> 5 anos: grupo NAM com melhor simetria em relação aos mesmos parâmetros suprarreferidos (mas não de forma estatisticamente significativa). Resultados subjetivos: Pós-operatório imediato - melhoria estatisticamente significativa em todos os parâmetros Asher-McDade no grupo NAM. Aos 5 anos, apenas a forma nasal e perfil nasal foram melhor classificados de forma estatisticamente significativa no grupo NAM (p=0,03 e p=0,02, respetivamente).	Aval. Obj.: resultados pós-terapia NAM em 2 Tempos Aval. Sub.: resultados pós-terapia em 1 tempo Média e DP: apresentados para todos os resultados.	<u>Aval. Obj.:</u> T 1: avaliação pós-queiloplastia imediato T2: avaliação aos 5 anos <u>Aval. Sub.:</u> T: 5 anos	Queiloplastia e palatoplastia realizadas nos 2 grupos ~ na mesma idade A rinoplastia primária não foi realizada em nenhum dos grupos. Avaliação objetiva no plano basilar não reproduz a realidade subjetiva da simetria/estética. Técnica NAM de Liou et al. (2004) ¹⁵³
Chang et al. (2010) ¹⁹² China (Taiwan)	Variáveis Objetivas subjetivas Quantitativas	<u>Razões lado fissurado/lado normal:</u> Altura da narina; largura da narina; ¼ da parte medial da altura da narina; altura do peitoril nasal; área da narina.	<u>Avaliação objetiva:</u> Fotografias padrão da incidência basilar na proporção 1:1 aos 5 anos. Foram realizadas as medições de proporção lado fenda/lado normal com o Photoshop CS3 versão 10.0.1 <u>Avaliação subjetiva:</u> através de uma escala visual analógica (1=muito ruim; 5=muito bom).	Resultados para os grupos I a IV, respetivamente: Rácio altura das narinas - 0,73;0,77;0,81 e 0,95. P. Largura das narinas: 1,23;1,36;1,23 e 1,21. P. ¼ parte medial altura narina: 0,70;0,87;0,92 e 1,00. P. altura soleira nasal: 0,75;1,02;1,07 e 1,07. P. área narina: 0,86;0,89;0,95 e 1,08. P. altura/largura narina: 0,58;0,58;0,71 e 0,92. O grupo IV (NAM+Rinoplastia primária+sobrecorreção) teve o melhor resultado objetivo geral e a melhor avaliação subjetiva do painel. Foi necessária uma sobrecorreção de 20% para manter a altura das narinas.	Apenas resultados pós-terapia para os 4 grupos Média e DP: apresentados para todos os resultados objetivos e subjetivos.	T avaliação ~5 anos em todos os grupos	Idade queiloplastia (de avanço rotacional modificado com incisão de Mohler) ~3meses Um conformador nasal em silicone foi usado por 6 meses após a cirurgia.

Amostra populacional (continua...)

Estudo/Ano /País	Design estudo	Objetivo	N total da amostra	N grupo NAM	N grupo Sem NAM	Idade início NAM/ Duração terapia NAM	Género	N lado da FLPUC
Mishra et al. (2010) ¹⁹³ Índia	Estudo de coorte prospetivo	Avaliar o papel do NAM na correção da deformidade nasal em pacientes com FLPUC e FLPB.	N total FLPUC= 34 N total (FLPU + FLPB) = 46	N FLPUC NAM=17 Grupo NAM com FLPUC foi, posteriormente, dividido em 4 subgrupos - não é especificada a quantidade amostral atribuída a cada subgrupo	N FLPUC Sem NAM=17	Idade terapêutica inicial NAM: bebés de 10-360 dias Subgrupo 1: 0-6 semanas; Subgrupo 2: 7 semanas-3meses; Subgrupo 3: 4-6 meses; Subgrupo 4: 7 meses-1 ano Média de duração da terapêutica com NAM=2 meses e 10 dias (2 a 3 meses).	Sem informação	Sem informação
G, Maliha et al. (2021) ¹⁹⁴ EUA	Estudo de coorte retrospectivo	Avaliar os efeitos do NAM versus não NAM na morfologia nasal em pacientes com FLPC no momento da maturidade nasal antes da rinoplastia secundária.	N total FLPU = 41 (N=31 com FLPUC)	N NAM total FLPU= 20 (N=16 com FLPUC)	N total Sem NAM FLPU=21 (N=15 com FLPUC)	Não é mencionada a idade da terapêutica com NAM (retrospectivamente) Duração terapia NAM: sem informação	N total masculino=26 (10 no grupo NAM; 16 no grupo SEM NAM) N total feminino= 15 (10 no grupo NAM; 5 no grupo SEM NAM)	Sem informação

Estudo/Ano/País	Tipo de variáveis	Variáveis de desfecho	Método de avaliação	Principais Resultados	Média ± DP	Follow-up T avaliação	Outras considerações
Mishra et al. (2010) ¹⁹³ Índia	Objetivas Quantitativas	Altura da narina; Largura da narina; Perímetro da borda alar; Comprimento da columela; Gap/lacuna alveolar.	Nos modelos e nos pacientes. não é especificado o método de medição.	FLPUC - NAM eficaz no aumento da altura das narinas e na redução do gap alveolar e aumento do comprimento columelar. O efeito do NAM na correção da altura das narinas e do comprimento columelar é tanto maior quanto mais cedo for iniciado o NAM.	Resultados pré e pós-terapia com NAM apenas para as variáveis: altura das narinas, comprimento columelar e gap alveolar Apenas são apresentados a média e DP para os resultados pós-tratamento da lacuna alveolar para o grupo NAM e Sem NAM (1 ano após queiloplastia) A média e DP pré e pós-tratamento com NAM é apresentada para os resultados do grupo NAM com FLPUC para a altura das narinas, comprimento da columela e gap alveolar, mas para cada um dos 4 grupos (sem N definido). A comparação é realizada entre o lado fissurado e o normal, sendo que o grupo Sem NAM não é englobado.	Follow-up até 1 ano após o início do tratamento. Medidas realizadas em 3 tempos distintos em ambos os grupos: T1=antes NAM; T2=antes da queiloplastia; T3=após follow-up de 1 ano ou quando pacientes compareceram para palatoplastia	Em ambos os grupos não foi realizada correção nasal primária. Idade queiloplastia: 2-3 meses após terapia com NAM Idade palatoplastia: não especificado exatamente.
G, Maliha et al. (2021) ¹⁹⁴ EUA	Objetivas Subjetivas Quantitativas	Variáveis objetivas: largura da base alar; altura da narina; ângulo columelar; desvio da ponta nasal; desvio do arco do cupido; inclinação alar, ângulo nasolabial; ângulo nasofacial; altura alar vertical e ângulo da altura alar. Variáveis subjetivas: segundo a Escala de Asher McDade.	Análise fotográfica com medições de proporção e medições absolutas (vista frontal, sagital), usando o <i>Software Dolphin Imaging</i> Avaliação subjetiva através de fotos 2D.	Houve melhoria estatisticamente significativa na altura da narina, ângulo columelar, inclinação alar, altura vertical da narina, ângulo vertical da narina, ângulo nasofacial e ângulo nasolabial em pacientes tratados com NAM comparativamente com o grupo Sem NAM. Os pacientes NAM também tiveram resultados de Asher McDade significativamente menos graves para forma nasal, simetria, desvio nasal, perfil nasal, borda vermelhão.	Apenas resultados pós-terapia Média e DP: apresentados para cada resultado de desfecho.	T avaliação = idade adulta Idade média avaliação grupo NAM = 23 ±1.93; (18-25 anos) Idade média avaliação grupo sem NAM = 22 ± 4.7; (17-29 anos)	Os pacientes do grupo NAM foram também submetidos a queiloplastia e rinoplastia primária pela mesma técnica e pelos mesmos 2 cirurgiões. Os pacientes do grupo Sem NAM foram submetidos a queiloplastia em diversas instituições diferentes, impossibilitando a classificação exata do tipo de cirurgia primária do lábio e nariz.

Amostra populacional (continua...)

Estudo/Ano /País	Design estudo	Objetivo	N total da amostra	N grupo NAM	N grupo Sem NAM	Idade início NAM/ Duração terapia NAM	Género	N lado da FLPUC
AlHayyan et al. (2018)¹⁹⁵ Arábia Saudita e Kuwait	Estudo de coorte retrospetivo	Avaliar os efeitos do NAM na simetria da face média de pacientes com FLPUC a longo prazo comparativamente com pacientes sem terapia com NAM.	N total=39	N NAM FLPUC (Kuwait)=13	N total Sem NAM =26 N Sem NAM FLPUC (Arábia Saudita) =13 N Sem NAM e Sem FLPUC=13	Idade terapia NAM: não é mencionado. Duração terapia NAM: não é mencionado.	N total masculino=24 N total feminino=15	N total lado direito=7 N total lado esquerdo =19
Wolff et al. (2020)¹⁹⁶ Alemanha	Estudo de coorte retrospetivo	Analisar fotografias de pacientes com terapia e aparência compatíveis que foram tratados com NAM ou Sem NAM.	N total = 36 N total FLPUC =16 N total FLPB =20	N NAM FLPUC =8	N Sem NAM FLPUC=8	Idade início NAM= até 2 semanas após o nascimento Duração terapia NAM: moldagem alveolar (6-8 semanas) e subsequente moldagem nasal (até à operação).	Total masculino FLPUC= 12 (8 no grupo NAM e 4 no grupo Sem NAM) Total feminino FLPUC=4 (0 no grupo NAM e 4 no grupo Sem NAM).	Sem informação

Mensuração dos desfechos e resultados ...concluído)

Estudo/Ano /País	Tipo de variáveis	Variáveis de desfecho	Método de avaliação	Principais Resultados	Média ± DP	Follow-up T avaliação	Outras considerações
AlHayyan et al. (2018) ¹⁹⁵ Arábia Saudita e Kuwait	Objetivas Quantitativas	Pronasal; Subnasal: Labial superior; Alar; Subalar; Zígon	Avaliação da simetria médio-facial com imagens fotográficas padronizadas frontais, bidimensionais – software de imagem dentária (OnyxCeph3)	Não houve diferença estatisticamente significativa para nenhum dos resultados entre o grupo FLPUC com NAM e o grupo FLPUC Sem NAM	Apenas são apresentados os resultados pós-tratamento Média e DP: apresentados para todos os resultados	T único de avaliação ~4 a 5 anos	Não é mencionada a idade em que foi realizada a queiloplastia, palatoplastia ou outras possíveis cirurgias.
Wolff et al. (2020) ¹⁹⁶ Alemanha	Objetivas Subjetivas Quantitativas	Objetivas: altura da narina (NH), largura da narina (NW), 1/4 parte medial da NH, área da narina, relação altura-largura da narina interna (HtW) e ângulo da columela (ColAng). Subjetivas: de acordo com forma e simetria nasal e arco do cupido.	Avaliação objetiva: Medições com o <i>Software ImageJ</i> de fotografias de vista frontal e submentoniana padronizadas. Avaliação subjetiva: Os casos foram combinados em pares justapostos de acordo com a terapia e gravidade da aparência (moderada ou grave) num questionário.	Pacientes com FLPUC grave apresentaram benefícios estéticos com o NAM, mas os pacientes com FLPUC moderada não se beneficiaram tanto quanto os casos graves e não foram classificados melhor do que os casos Sem NAM correspondentes.	São apresentados os resultados pré e pós-tratamento A mediana e o DP são apresentados para cada resultado.	2 tempos de avaliação Avaliação objetiva: antes e após NAM Média idade 1ª foto: grupo NAM= 21 dias; grupo Sem NAM =63 dias; 2ª foto: grupo NAM=701 dias e grupo Sem NAM=1121 dias	Queiloplastia + rinoplastia= 3-4 meses Palatoplastia=9-12 meses

Tabela 4. Quantidade populacional total FLPUC (NAM e Sem NAM)

N total FLPUC	N total FLPUC NAM	N total FLPUC Sem NAM
698	363	335

Características gerais entre os estudos

As informações essenciais sobre os estudos estão devidamente organizadas e podem ser consultadas na tabela 3.

Nesta revisão sistemática, após um processo de pesquisa criterioso, foram incluídos, no total, quinze estudos. Destes, quatro estudos são provenientes da China,^{134,189,190,192} um estudo é proveniente da Arábia Saudita e do Kuwait (China),¹⁹⁵ três estudos da Índia,^{184,191,193} dois estudos do Egípto,^{183,188} dois da Alemanha,^{185,196} dois dos EUA^{187,194} e um estudo da Turquia¹⁸⁶.

Relativamente à data de publicação, todos os estudos foram realizados dentro dos últimos 13 anos, sendo que os estudos mais antigos pertencem a Chang et al. (2010) e a Mishra et al. (2010), e o estudo mais recente pertence a Ocak et al. (2023). Cerca de oito dos estudos incluídos foram realizados desde 2020^{183,185,186,188,190,191,194,196}.

No que concerne ao desenho dos estudos, dez são estudos de coorte^{185-187,190-196} e cinco são RCTs^{134,183,184,188,189}. No entanto, posteriormente, pela análise do risco de viés e da qualidade metodológica, constata-se que, desses cinco, nem todos são verdadeiros RCTs.

Encontram-se disponíveis em inglês, exceto o estudo de Yuxiang et al. (2014). Foi realizada a respetiva tradução utilizando o programa *DeepL Translate*.

Alguns estudos não especificaram detalhadamente a técnica de OPS que utilizaram, sendo que, posteriormente, foi possível inferir, através de fotos ou de mais informação acrescentada apenas na secção de resultados ou discussão, tratar-se da técnica clássica descrita por Grayson ou similar. Em dois estudos,^{193,194} também não estava claro se os casos considerados de FLPU correspondiam a pacientes com a deformidade completa (FLPUC), mas pelo facto desses mesmos estudos apenas conterem fotos de pacientes com FLPUC, deduziu-se que seriam apenas ou maioritariamente pacientes com FLPUC.

Como estabelecido nos critérios de elegibilidade, todos os estudos apresentam, pelo menos, dois grupos, um grupo de pacientes com FLPUC

intervencionado com NAM (grupo de intervenção – NAM) e um grupo de pacientes com FLPUC não intervencionado com NAM (grupo controlo – Sem NAM). Os estudos de Yuxiang et al. (2014) e AlHayyan et al. (2018) apresentam três grupos, sendo que o terceiro grupo é constituído por pacientes com morfologia normal (não apresentam FLPUC). O estudo de Chang et al. (2010) apresenta 4 grupos, sendo que apenas um grupo não é submetido ao NAM, e os restantes grupos incluem o NAM como intervenção associado ou não a rinoplastia primária.¹⁹² São considerados também três estudos que, na sua amostra total, incluem pacientes com FLPB e cujos autores procedem à divisão com os pacientes de FLPUC para a posterior análise dos desfechos, sendo apresentados, separadamente, os resultados para os pacientes com os dois tipos de FLP^{186,193,196}.

Seis estudos concentram-se na avaliação dos efeitos do NAM ao nível do arco maxilar e gap alveolar.^{134,183-187} Destes, dois estudos também avaliam a oclusão dentária no grupo FLPUC NAM comparativamente com o grupo FLPUC Sem NAM.^{186,187} Cerca de dez estudos avaliam a morfologia nasal.¹⁸⁷⁻¹⁹⁶ O estudo de Clark et al. (2011), para além de avaliar as alterações do arco maxilar, também avalia a morfologia nasolabial e o estudo de coorte prospetivo de Mishra et al. (2010), para além de avaliar a arquitetura nasal, também avalia o gap/lacuna alveolar.^{187,193}

Na generalidade, os estudos não apresentam amostras populacionais muito generosas quantitativamente, sendo que o ensaio clínico de El-Bestar et al. (2021) e o estudo de Wolff et al. (2020) são os que apresentam uma menor amostra populacional, ambos com um total de 16 participantes com FLPUC distribuídos por um grupo de intervenção e um grupo controlo.^{188,196} Por outro lado, o estudo de Shetty et al. (2017) é o que apresenta uma maior amostra com um total de 120 pacientes com FLPUC.¹⁸⁴

O tamanho da amostra do grupo de intervenção e do grupo controlo devem ser semelhantes ou pouco discrepantes para diminuir o risco de viés associado aos resultados comparativos. Nesta revisão sistemática, todos os estudos incluídos cumpriram com esse requisito, exceto o estudo de Clark et al. (2011) em que o grupo de pacientes com FLPUC sujeito ao NAM apresenta 20 elementos e o grupo controlo apresenta apenas 5 elementos.

A população total com FLPUC estudada em todos os estudos incluídos resulta em 698 pacientes, sendo que um total de 363 pacientes pertence ao grupo de pacientes com FLPUC sujeitos ao NAM e 335 com FLPUC não intervencionados (tabela 4).

Nenhum estudo foi caracterizado como multicêntrico, exceto o estudo de AlHayyan et al. (2018) que englobou, na sua amostra, população de dois centros de países diferentes (Arábia Saudita e Kuwait).¹⁹⁵

A média da idade inicial ou a idade inicial aproximada da terapia com NAM não é mencionada em dois estudos.^{194,195} A duração exata da terapia nem sempre é mencionada^{134,184,185,188,192-194}.

Apenas quatro estudos referem o lado acometido pela deformidade na totalidade dos pacientes da amostra^{183,186,189,195}, e dois destes especificam também o lado acometido para cada um dos grupos NAM e Sem NAM^{183,189}. No total das informações disponibilizadas, resultam em 127 pacientes com FLPUC do lado esquerdo e 60 fendas do lado direito. Tal achado encontra-se de acordo com o descrito na literatura⁶².

O género dos pacientes é referido em nove estudos.^{134,183,186,189-191,194-196} No total das informações disponibilizadas pelos autores dos estudos considerados, obtiveram-se 248 pacientes do sexo masculino e 205 pacientes do sexo feminino. Este é um resultado esperado, uma vez estar comprovado, na literatura, que a frequência desta condição é maior no sexo masculino⁶¹.

Nesta amostra de estudos, existe uma grande variedade étnica avaliada. Portanto, constam pacientes chineses, indianos, americanos, alemães, egípcios, turcos e poderá haver de outras nacionalidades, porque o facto do estudo ser realizado por autores de determinado país ou no Centro/Hospital/Clínica de determinado país não significa, necessariamente, que todos os pacientes atendidos sejam da mesma nacionalidade. Para fundamentar a afirmação anterior, pode-se mencionar, por exemplo, os EUA (2 estudos^{187,194}) e a Índia (3 estudos^{184,191,193}), cuja população apresenta uma grande diversidade étnica, pelo que a probabilidade de um estudo realizado nestes países apresentar participantes com mais do que uma origem poderá ser maior. É importante ter em conta o fator da etnia, porque

encontram-se publicados, na literatura, estudos que concluíram que existem diferenças significativas no padrão de arco dentário entre as diversas raças.¹⁹⁷ Para além disso, ainda acrescentam que, para garantir a padronização, as amostras devem ser pareadas para esta variável.¹⁹⁸

No que diz respeito ao *follow-up*, quatro estudos acompanham os pacientes até à queiloplastia.^{134,183,185,190} Sete estudos fazem a avaliação dos pacientes entre os 4-6 anos,^{184,186,187,189,191,192,195} sendo que apenas Shetty et al. (2017) fazem um verdadeiro acompanhamento prospetivo até aos 6 anos.¹⁸⁴ Os restantes estudos de coorte retrospectivos partem de informações presentes no historial clínico de pacientes com FLPUC tratados e incluídos nos registos dos Hospitais, Clínicas ou Centros de tratamento de FLP e, a partir daí, tentam homogeneizar a população que é incluída na sua amostra. No ensaio clínico de El Bestar et al. (2021), o acompanhamento dos pacientes ocorreu até ao 6^º mês de vida.¹⁸⁸ Mishra et al. (2010) realizaram o acompanhamento até 1 ano após o início da terapêutica com NAM. O momento de avaliação dos pacientes incluídos no estudo de Wolff et al. e Clark et al. (2011) variou consideravelmente^{187,196}. De todos os estudos considerados, apenas o estudo de Maliha et al. (2021) procedeu à avaliação da arquitetura nasal, antes da rinoplastia secundária, em pacientes adultos com FLPUC tratada.

No total, são incluídas imensas variáveis para a avaliação das dimensões do arco maxilar e da estética facial e nasolabial. Verificou-se que, frequentemente, os autores dos estudos não empregam a mesma terminologia e abreviatura para a designação das mesmas variáveis de desfecho. Os desfechos são expressos de várias formas, através de valores absolutos (medidas lineares, ângulos), razão entre o lado fissurado/ não fissurado, avaliações objetivas e subjetivas.

Para as avaliações subjetivas, foram usados parâmetros ou escalas de avaliação variados entre os estudos.^{188,189,191,194,196}

Na avaliação das dimensões do arco maxilar, as variáveis são objetivas e são maioritariamente distâncias lineares expressas em milímetros. O estudo de Saad et al. (2020) apresenta os seus resultados em percentagem e milímetros, e o estudo de Lautner et al. (2020), para além de apresentar em milímetros, também apresenta os

resultados de cálculo do volume do *gap* alveolar em mm³. As variáveis de desfecho que coincidiram mais entre os estudos encontram-se inframencionadas (embora existam pequenas diferenças em como estas medidas são consideradas e operacionalizadas entre os estudos).

Avaliação antes e após terapia com NAM e/ou antes da queiloplastia:^{134,183-185}

- Distância intersegmentar ou distância anterior do gap alveolar ou distância horizontal da fenda alveolar - consiste na distância anterior entre as tangentes ao ponto mais mesial da curvatura dos processos/ segmentos alveolares maior e menor;
- Distância intercaninos ou largura anterior do arco maxilar - consiste na distância entre os sulcos caninos ou pontos do sulco lateral (o ponto no qual o sulco lateral cruza a crista do rebordo alveolar);
- Distância ou largura do arco posterior - consiste na distância entre os pontos retromolares (limite posterior da tuberosidade).

Avaliação após terapia com NAM na faixa etária 4-6 anos:^{184,186,187}

- Largura intercaninos - distância linear transversal entre as cúspides dos caninos decíduos;
- Distância intermolares - consiste na distância linear entre as pontas das cúspides mesiovestibulares dos segundos molares decíduos;
- Comprimento do arco - soma das distâncias lineares do ponto incisal (ponto de contacto entre os incisivos centrais superiores) e a face distal dos segundos molares decíduos.

Na avaliação da morfologia e estética nasal verificou-se uma maior heterogeneidade de variáveis. Elas são subjetivas e/ou objetivas e utilizadas como razões/proporções, valores absolutos, distâncias lineares, ângulos. Todas as principais variáveis coincidentes encontram-se inframencionadas (embora existam

pequenas diferenças em como essas medidas são consideradas e operacionalizadas entre os estudos):¹⁸⁷⁻¹⁹⁴

- Altura da narina – normalmente definida como a distância vertical entre a linha de referência horizontal e o ponto de intersecção da borda superior interna da narina e a linha bissetriz perpendicular da largura da narina;
- Largura da narina – normalmente definida como a maior distância horizontal entre as bordas internas lateral e medial da abertura da narina ou como a distância entre a base alar do lado fissurado ou do lado normal e o ponto médio basal da columela;
- Altura da columela – normalmente definida como a distância vertical entre os pontos medial inferior e medial superior ao longo da superfície medial interna da abertura das narinas;
- Largura da base alar – normalmente definida como a distância horizontal entre a base alar nasal do lado fissurado e a do lado normal;
- Ângulo da columela – ângulo formado entre a base alar e a linha perpendicular que passa na zona medial da columela;
- Escala Asher-McDade – medida subjetiva que tem em conta a forma nasal, desvio do nariz, forma do delineado do vermelhão do lábio e perfil nasal (com avaliação do lábio superior).

Os métodos de medição mais comumente utilizados na avaliação do arco maxilar foram a avaliação tridimensional e com paquímetro digital e manual.^{134,183-187} Na análise da morfologia nasofacial, só o estudo de Yin et al. (2022) fez a análise através de modelos nasolabiais 3D que foram medidos diretamente com paquímetro digital e transferidor.¹⁹⁰ Os outros estudos recorrem a fotografias bidimensionais para efetuarem as medições de desfecho.^{188,189,191,192,194-196}

No que concerne às fotografias bidimensionais, na avaliação da estética nasal, as incidências mais utilizadas foram as incidências frontais, basilares/ basais e submentonianas. De forma geral, os autores dos estudos tentaram padronizar as fotografias.^{188,189,191,192,194-196}

Risco de viés em cada estudo

Risco de Viés dos RCTs pela ferramenta RoB 2.0

A *Cochrane Collaboration* é uma organização que estabeleceu critérios para avaliar a qualidade dos ensaios clínicos randomizados.¹⁹⁹

Para avaliar o risco de viés de ensaios clínicos randomizados, a ferramenta RoB 2.0 (*Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*) é atualmente a ferramenta recomendada pela colaboração Cochrane. Esta nova versão vem substituir a ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool* que realizava o risco de viés por estudo e não por desfecho. De acordo com a ferramenta RoB 2.0, para cada resultado/desfecho do estudo de interesse são avaliados cinco domínios referentes a possíveis vieses do estudo. Os cinco domínios são os seguintes:¹⁹⁹

Viés no processo de randomização: Está relacionado com o método utilizado para criar a sequência de alocação dos participantes, que deve ser verdadeiramente aleatória. Neste processo também está incluído o método usado para designar os participantes aos grupos do estudo e avaliar se há discrepâncias nas características basais dos participantes, o que poderia sugerir algum problema com o processo de aleatorização.

Desvios da Intervenção Pretendida: Refere-se ao cenário em que tanto os pacientes quanto a equipa de pesquisa não têm conhecimento do grupo ao qual o paciente foi atribuído. Também engloba a possibilidade de desvios da intervenção planeada que possam impactar o resultado do estudo.

Viés devido a Dados Ausentes: Diz respeito às perdas de acompanhamento de participantes durante o estudo e, no caso de perdas confirmadas, o motivo na base das mesmas.

Viés na Medição dos Resultados: Envolve a situação em que os avaliadores dos resultados (sejam pacientes, pesquisadores ou avaliadores) não têm conhecimento do grupo ao qual os participantes foram designados. É,

essencialmente, importante quando os resultados podem ser influenciados pelo conhecimento da intervenção recebida.

Viés no Relato dos Resultados: Refere-se à possibilidade dos autores terem avaliado os resultados por meio de vários métodos estatísticos, mas relatado apenas aqueles que sejam mais convenientes.¹⁹⁹

Cada domínio pode ser avaliado como: baixo risco de viés, algumas preocupações ou alto risco de viés. As opções de resposta às “perguntas sinalizadoras” são: “sim”, “provavelmente sim”, “provavelmente não”, “não”, “não há informação” e “não aplicável”. Ao longo da aplicação da ferramenta, as respostas alimentam um algoritmo que determina o risco de viés para cada domínio.

As respostas a todas as perguntas norteadoras de cada domínio encontram-se pormenorizadas na secção anexos (anexo 1).

Nas figuras 17 e 18, são apresentados os resultados da avaliação do risco de viés para os ensaios clínicos randomizados considerados, através de um gráfico do tipo “barras ponderadas” e um gráfico do tipo “semáforo”.²⁰⁰

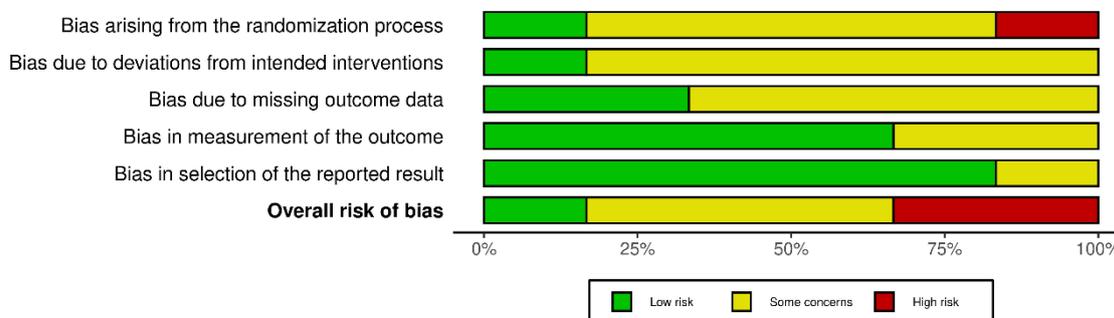


Figura 17. Apresentação dos resultados da análise do risco de viés em gráfico do tipo “barras ponderadas”, com julgamentos de risco de viés para cada domínio (ferramenta RoB 2.0).

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Saad et al. (2020)	+	+	+	+	+	+
Shetty et al. (2017)	-	-	+	+	+	-
Yuxiang et al. (2014)	-	-	-	-	-	X
El Bestar et al. (2021) Desfecho objetivo	-	-	-	-	+	-
El Bestar et al. (2021) Desfecho subjetivo	-	-	-	+	+	-
Liang et al. (2018)	X	-	-	+	+	X

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 High
 Some concerns
 Low

Figura 18. Apresentação do resultado da análise do risco de viés em gráfico do tipo “semáforo” (para análise com a ferramenta RoB 2.0), com resultados individuais para cada domínio dos estudos incluídos

Risco de Viés dos estudos não randomizados pela ferramenta ROBINS-I

A ferramenta atualmente recomendada pela Colaboração Cochrane para a avaliação do risco de viés de estimativas de efetividade e segurança em estudos de intervenção não randomizados é a ROBINS-I (*Risk Of Bias In Non-randomised Studies – of Interventions*). Essa ferramenta, similar em estrutura à RoB 2.0, é baseada em domínios e estruturada através de perguntas norteadoras/ sinalizadoras para o julgamento de cada domínio, também direcionada à avaliação de desfechos individualmente. Para a avaliação com a ROBINS-I, também é necessário definir o efeito de interesse para o desfecho avaliado, entre efeito de alocação para intervenção (análogo à análise por intenção de tratar) ou efeito de iniciar e aderir a um protocolo.²⁰¹

Uma característica diferencial da ROBINS-I é que o estudo em avaliação é considerado como uma tentativa de emular um estudo alvo (*target trial*). O estudo alvo seria um ensaio clínico randomizado pragmático, conduzido com a mesma população e sem características que o coloquem em alto risco de viés, mesmo que isso não seja factível ou ético.²⁰¹

A ROBINS-I avalia sete domínios de viés, classificados por momento de ocorrência:²⁰¹

Antes da intervenção

Viés por confundimento: Surge quando há um desequilíbrio nas características prognósticas do desfecho, que também são preditoras da intervenção recebida no início do acompanhamento. Também é considerada a possibilidade de viés por confundimento tempo-dependente, que ocorre quando os participantes trocam entre as intervenções comparadas ou quando fatores, que ocorrem após o início do acompanhamento, afetam a intervenção recebida.

Viés na seleção dos participantes: Pode ocorrer quando a seleção dos participantes é influenciada por características associadas ao efeito da intervenção, à causa da intervenção e ao desfecho ou à causa do desfecho. Em tais situações, uma associação entre a intervenção e o desfecho pode ser estabelecida, mesmo quando os efeitos das intervenções são idênticos.

Na intervenção

Viés na classificação das intervenções: É introduzido devido a erros na classificação das intervenções, sejam diferenciais ou não. Os erros não-diferenciais não estão relacionados ao desfecho e tendem a enviesar o resultado para um efeito nulo. Por outro lado, os erros diferenciais ocorrem quando a classificação está relacionada ao desfecho ou ao risco de desfecho, o que provavelmente enviesará o resultado.

Após a intervenção

Viés por desvio das intervenções pretendidas: Surge devido a diferenças sistemáticas no cuidado prestado, incluindo co-intervenções, entre os grupos de intervenção e controlo, o que representa um desvio da intervenção pretendida. A avaliação desse domínio está relacionada ao tipo de efeito sob avaliação, seja a alocação ou o início e aderência ao tratamento.

Viés por falta de dados: Ocorre devido a diferenças na extensão e nas razões da falta de dados entre os grupos, incluindo perda de dados de acompanhamento e falta de informações sobre o status da intervenção ou outras variáveis, como fatores de confusão.

Viés na medida dos desfechos: Ocorre devido a erros diferenciais ou não-diferenciais na classificação dos desfechos ou na mensuração. Erros de classificação são considerados não-diferenciais quando não estão associados à intervenção recebida, enquanto os erros diferenciais podem ocorrer quando os avaliadores têm conhecimento da intervenção recebida, quando diferentes métodos (ou intensidade de observação) são usados entre os grupos ou quando os erros de medição estão associados à intervenção ou ao seu efeito.

Viés na seleção dos resultados reportados: Refere-se ao relato seletivo de resultados, de maneira que depende dos resultados observados e impede a utilização da estimativa em meta-análises ou outras sínteses.

As opções de julgamento para cada domínio são: baixo risco de viés, risco de viés moderado, risco de viés grave, risco de viés crítico ou sem informações. Esse julgamento é baseado nas respostas às perguntas orientadoras em tabelas de apoio ao julgamento de viés para cada domínio. Cada subdomínio deve ser respondido com "sim", "provavelmente sim", "provavelmente não" ou "sem informações".²⁰¹

Essa ferramenta também permite a classificação do risco de viés global, que recebe a classificação menos favorável entre os riscos avaliados para os domínios. Considera-se que um estudo de intervenção não randomizado com baixo risco de viés para todos os domínios seja comparável a um ensaio clínico randomizado bem conduzido, enquanto um estudo com risco de viés crítico é considerado excessivamente problemático para prover qualquer evidência útil do efeito de uma intervenção, devendo ser excluído de qualquer análise de estimativa de efeito ou meta-análise.²⁰¹

Nas figuras 19 e 20, são apresentados os resultados da avaliação do risco de viés para cada estudo não randomizado, através de um gráfico do tipo “barras ponderadas” e um gráfico do tipo “semáforo”.²⁰⁰

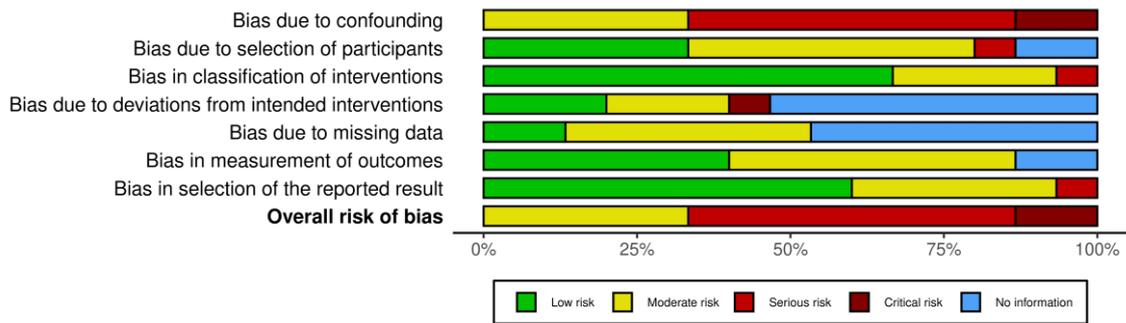


Figura 19. Apresentação dos resultados da análise do risco de viés em gráfico do tipo “barras ponderadas”, com julgamentos de risco de viés para cada domínio (ferramenta ROBINS-I).

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Lautner et al. (2020)	-	-	+	?	+	?	+	-
Ocak et al. (2023)	X	+	+	+	+	+	-	X
Clark et al. (2011) Desfecho morfologia nasal	!	-	-	?	-	+	-	!
Clark et al. (2011) Desfecho arco maxilar	!	-	-	!	-	+	-	!
Yin et al. (2022)	X	+	+	?	?	+	+	X
Nayak et al. (2021) Desfecho objetivo	-	?	+	+	?	-	+	-
Nayak et al. (2021) Desfecho subjetivo	-	?	+	+	?	+	+	-
Chang et al. (2010) Desfecho objetivo	X	+	+	?	?	-	+	X
Chang et al. (2010) Desfecho subjetivo	X	+	+	?	?	-	+	X
Mishra et al. (2010)	X	+	X	-	-	?	X	X
Maliha et al. (2021) Desfecho objetivo	X	-	-	-	?	-	+	X
Maliha et al. (2021) Desfecho subjetivo	X	-	-	-	?	+	+	X
Al Hayyan et al. (2018)	X	X	+	?	-	-	+	X
Wolff et al. (2020) Desfecho objetivo	-	-	+	?	-	-	-	-
Wolff et al. (2020) Desfecho subjetivo	-	-	+	?	-	-	-	-

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
! Critical
X Serious
- Moderate
+ Low
? No information

Figura 20. Apresentação do resultado da análise do risco de viés em gráfico do tipo “semáforo” (para análise com a ferramenta ROBINS-I), com resultados individuais para cada domínio dos estudos não randomizados incluídos.

Considerações gerais sobre o risco de viés

A avaliação do risco de viés de cada estudo incluído encontra-se devidamente detalhada e organizada em tabelas com a classificação dos domínios e subdomínios e o respetivo apoio ao julgamento, utilizando as ferramentas RoB 2.0 e ROBINS-I (anexo 1).

A tarefa de avaliação do risco de viés dos estudos pode estar agregada a uma vulnerabilidade subjetiva. Dessa forma, é plausível considerar que essa avaliação deverá ser realizada por mais do que um autor de forma a aumentar a confiabilidade do julgamento do risco de viés.

Sendo assim, a análise crítica foi conduzida por dois revisores independentes (H.G. e T.V.) e, quando ocorreram discordâncias, um terceiro revisor (P.S.) contribuiu para o julgamento.

Considerações gerais sobre o risco de viés associado aos RCTS

A informação mais pormenorizada em relação à avaliação do risco de viés de cada estudo pode ser consultada no anexo1.

Através da análise dos cinco RCTs, com a ferramenta RoB 2.0, obteve-se apenas um estudo com baixo risco de viés¹⁸³, dois estudos com moderado risco de viés^{184,188} e outros dois com alto risco de viés^{134,189} (Figura 18). O estudo de El Bestar et al. (2021) apresentou risco moderado de viés para os dois desfechos estudados (Figura 18).

A nível geral, os estudos obtiveram melhores resultados para os domínios referentes à mensuração do desfecho e seleção do resultado reportado (Figura 17).

Através da análise crítica, foi possível inferir que o estudo de Liang et al. (2018) encontra-se classificado de forma errada como um RCT retrospectivo. Na verdade, não existem RCTs retrospectivos e a randomização também não foi verificada. Da mesma forma, nos critérios de inclusão do estudo constaram

pacientes que já tinham sido submetidos a queiloplastia primária na idade de 3 a 4 meses. Portanto, o estudo poderá enquadrar-se melhor como um estudo de coorte^{202,203}.

Para além disso, após a apreciação, constatou-se que nem todos os RCTs, assim designados *a priori*, correspondem efetivamente a verdadeiros RCTs por não cumprirem ou não esclarecerem adequadamente o fator da aleatorização/randomização. Com efeito, um RCT tem que cumprir, no mínimo, quatro requisitos principais: ter uma natureza experimental, arquitetura prospetiva, apresentar um grupo controlo ou grupo de comparação e proceder à randomização dos seus intervenientes²⁰³.

Apenas o RCT de Saad et al. (2020) esclarece como o processo de aleatorização dos seus participantes foi realizado. No mundo ideal de um RCT, associado a esta intervenção, o cegamento seria quádruplo, com o paciente, pais/cuidadores, investigador principal e avaliadores do desfecho cegos, ou seja, sem saberem a que grupo pertencem os pacientes²⁰⁴. Todavia, dada a natureza da intervenção estudada, não é factível cegar os pacientes, pais/cuidadores e o investigador/operador principal (durante toda a terapia com o NAM) porque o próprio tratamento é clinicamente visível e depende da colaboração dos mesmos. Neste caso, apenas seria possível cegar os integrantes já mencionados até ao início da terapia (sigilo de alocação), depois dos participantes terem sido randomizados nos diferentes grupos.

Apesar da idade muito precoce dos recém-nascidos e bebés, o amadurecimento do sistema neuromuscular, durante as semanas da terapia com NAM, pode fazer com que o aparelho seja removido pela ação da língua ou das mãos¹⁶⁰. Sendo assim, apesar de não ser de uma forma intencional, a conduta do paciente durante o tratamento pode, de certa forma, interferir nos resultados do desfecho. Do mesmo modo, a adesão e a colaboração dos pais/ cuidadores ao tratamento constitui outro fator de possível impacto no resultado terapêutico¹⁸⁵.

Entretanto, a randomização bem feita não garante necessariamente a homogeneidade entre os grupos (principalmente em estudos com amostras pequenas).²⁰⁵ Assim, torna-se crucial avaliar se as características basais ou

prognósticas dos pacientes dos diferentes grupos são semelhantes. Efetivamente, grupos não balanceados podem enviesar os resultados. Neste parâmetro, fatores como o tamanho amostral, a idade e a gravidade da fenda foram avaliados e verificou-se que as informações sobre estas características basais encontravam-se incompletas, mais precisamente, para a gravidade da FLPUC em três estudos.^{134,188,189} A avaliação deste fator da gravidade inicial da FLPUC é de fundamental importância por ser um dos elementos que mais pode afetar o prognóstico do tratamento. Esta afirmação é fundamentada em estudos, publicados na literatura, que concluíram que pacientes com FLPUC de maiores dimensões demonstraram ter crescimento maxilar menos favorável e deformidades nasolabiais mais significativas comparativamente com os pacientes com FLPUC de menores dimensões²⁰⁶⁻²¹⁰.

Para além da aleatorização, apenas o estudo de Saad et al. (2020) apresenta o fluxograma CONSORT²¹¹ com a informação do protocolo inicial. Outrossim, também é o único que reporta perda de participantes assim como o motivo dessas perdas. Como os autores tiveram o cuidado de efetuar o cálculo amostral^{212,213} foi possível inferir que as perdas não terão sido suficientes para impactar o desfecho. Os restantes estudos não realizaram a análise de poder ou cálculo amostral^{134,184,188,189}.

Por norma, estudos com uma quantidade amostral menor tendem a apresentar uma maior incidência de efeitos benéficos no grupo intervenção. Isso pode, pelo menos em parte, ser atribuído à presença de uma qualidade metodológica inferior presente nos pequenos estudos.²¹⁴

Os autores dos estudos com maior *follow-up* (após as cirurgias de reparo primário), tiveram o cuidado de homogeneizar os fatores associados às co-intervenções, como a queiloplastia, palatoplastia. Com efeito, os autores de dois estudos mencionam que as cirurgias foram realizadas pela mesma técnica e pelo mesmo cirurgião nos dois grupos NAM e Sem NAM.^{184,188} No estudo de Liang et al. (2018), procederam à minimização de risco de vieses associado a co-intervenções através de critérios de inclusão de pacientes que foram submetidos apenas à

queiloplastia primária com a mesma técnica cirúrgica, na mesma idade e realizada pelo mesmo cirurgião.¹⁸⁹

No que diz respeito à mensuração do desfecho, nem todos os estudos cumprem ou revelam os critérios para o cegamento do avaliador do desfecho. Com efeito, o estudo de Yuxiang et al. (2014) não refere qualquer cegamento e o estudo de El Bestar et al. (2021) apresenta um método de avaliação objetivo para o qual não é mencionado cegamento e um método subjetivo onde procedem ao cegamento dos avaliadores. Ainda em relação a este domínio de mensuração do desfecho, existe um subdomínio que pede para avaliar se o método de medição dos resultados foi o mais correto. A tecnologia 3D (estereofotogrametria, CAD/CAM) tem vindo a ser considerada a solução mais prática e precisa^{172,215}. No entanto, pode não ser sensato afirmar, de maneira irrefutável, que um estudo está a utilizar um método de medição errado pelo facto de usar métodos de avaliação 2D ou um método mais arcaico ou manual. Para além disso, um método de avaliação subjetivo poderá ser considerado menos fiável que um método de medição mais preciso/objetivo, porém uma avaliação estética da região nasal como um todo pode ser mais realista e mais importante para o paciente do que um resultado objetivo medido no plano basilar.¹⁹¹ Portanto, trata-se de uma avaliação que requer alguma cautela, pelo que optou-se por não dar muita ênfase a este parâmetro no peso total da análise deste domínio. Salvo nos casos em que os próprios autores referiram, nos seus estudos, que o método de medição poderia ter sido mais preciso ou melhorado.

No que concerne à seleção do resultado reportado, considerou-se pouco provável ter havido manipulação de dados ou a realização preferencial de certos testes estatísticos para a obtenção de resultados positivos e/ou com significância.

No estudo de Yuxiang et al. (2014), para os grupos Sem NAM (pacientes com FLPUC e de morfologia normal) não foram apresentados os resultados iniciais correspondentes ao *timing* do pré-tratamento do grupo NAM.¹³⁴ No estudo de El-Bestar et al. (2021) e Liang et al. (2018) também só apresentaram os resultados pós-tratamento com NAM.^{188,189}

Os estudos de Saad et al. (2020) e Shetty et al. (2017) relataram todos os desfechos e especificaram a precisão dos métodos utilizados.^{183,184}

Considerações gerais sobre o risco de viés associado aos estudos não randomizados

A informação mais pormenorizada em relação à avaliação do risco de viés de cada estudo pode ser consultada no anexo1.

Os estudos observacionais, devido à sua natureza, são mais propensos a vieses quando comparados com um ensaio clínico controlado randomizado.²¹⁶

Através da análise dos dez estudos de coorte com a ferramenta ROBINS-I, obtiveram-se quinze desfechos. De acordo com a Figura 20, observaram-se cinco desfechos com risco moderado de viés (correspondente a três estudos),^{185,191,196} oito desfechos com risco sério de viés (correspondente a seis estudos)^{186,190,192-195} e dois desfechos com risco crítico de viés (correspondente a um estudo)¹⁸⁷.

A nível geral, os estudos obtiveram melhores resultados para o domínio do viés da classificação da intervenção e na seleção do resultado reportado (Figura 19).

Os estudos apresentaram maior falta de informação para os domínios do viés de desvio das intervenções pretendidas e viés de perda de dados (Figura 19). Efetivamente, essas informações relativamente a perdas e desvios da intervenção, assim como possíveis efeitos adversos da própria intervenção, deveriam ser sempre relatadas para uma maior transparência e confiabilidade dos resultados²⁰¹.

No que diz respeito ao primeiro domínio, nenhum desfecho foi classificado como baixo risco de viés (Figura 20). Com efeito, a maioria dos estudos observacionais analíticos considerados não avaliaram ou não tiveram em consideração a informação sobre a gravidade basal da FLPUC. Por esse motivo, no domínio de viés de confundimento, foram classificados com maior risco de viés. Apenas Nayak et al. (2021), Lautner et al. (2020) e Wolff et al. (2020) tiveram em consideração essa característica prognóstica do desfecho^{185,191,196}.

Ainda em relação ao primeiro domínio, podem-se englobar, nos estudos que efetuaram a sua avaliação mais tarde, fatores prognósticos pós-linha de base que afetam a intervenção recebida, nomeadamente as co-intervenções como a queiloplastia, palatoplastia e rinoplastia primária. A melhor forma de contornar

risco de vieses associados a estas co-intervenções é tentar homogeneizar, através dos critérios de inclusão, os fatores associados às mesmas, como serem realizadas preferencialmente com a mesma técnica, nos mesmos *timings* e com os mesmos cirurgiões. Dos estudos considerados, quatro estudos tentaram homogeneizar a amostra relativamente aos fatores já mencionados.^{191-193,196} O estudo de Clark et al. (2011) apenas procedeu à tentativa de homogeneização do operador/cirurgião.¹⁸⁷

Em relação aos desfechos subjetivos e objetivos dentro do mesmo estudo, observaram-se algumas diferenças no que diz respeito, principalmente, ao domínio da mensuração do desfecho (desfechos que, naturalmente, diferiram em relação ao seu método de avaliação dos resultados ou, então, em relação ao cegamento dos avaliadores)^{188,191,192,194,196}. O estudo de Clark et al. (2011), com 2 desfechos para o arco maxilar e morfologia nasal, apresenta o desfecho do arco maxilar com maior risco crítico de viés devido ao facto de terem ocorrido desvios de intervenção e terem sido excluídos pacientes para a medição do arco maxilar devido ao facto de não cumprirem com os requisitos necessários.¹⁸⁷

Nas avaliações objetivas e subjetivas dos resultados, uma parte dos estudos procederam ao cálculo da confiabilidade intraavaliador e interavaliador.^{185,189,190,195,196}

Relativamente à seleção do resultado reportado, não houve grandes suspeitas de divulgação seletiva dos resultados. De forma geral, os estudos relataram todos os desfechos e especificaram a precisão dos métodos utilizados. O estudo de Mishra et al. (2010) é uma exceção, porque apenas apresentaram detalhadamente os resultados positivos a favor da intervenção com NAM.

Os resultados pré-tratamento apenas foram apresentados em três estudos, nomeadamente no estudo de Lautner et al. (2020), Wolff et al. (2020) e Mishra et al. (não para todas das variáveis).^{185,193,196}

Fundamentos que invalidaram a meta-análise

Todos os esforços foram realizados no sentido de reunir dados quantitativos de interesse com características homogêneas entre os estudos para chegar a uma estimativa de efeito. Todavia, foi encontrada uma heterogeneidade significativa e, por isso, tal intencionalidade veio a revelar-se inexequível. Com efeito, os vários fundamentos que invalidaram a realização da meta-análise foram:

- ✓ Resultados parciais com a ausência da respetiva média e desvio padrão ou presença apenas dos resultados pós-tratamento;
- ✓ Presença de um estudo com risco de viés crítico (estudos classificados como tal não devem ser considerados para serem incluídos no cálculo da estimativa de efeito)²⁰¹;
- ✓ Desenhos de estudo diferentes;
- ✓ Heterogeneidade de variáveis de desfecho (não há uma padronização das variáveis). Mesmo em algumas variáveis que parecem ser coincidentes há uma ligeira diferença em como são medidas ou na marcação dos pontos antropométricos. Efetivamente, basta um ponto ser colocado um pouco ao lado para isso poder refletir-se no resultado;
- ✓ Apesar da técnica ortopédica ser sempre a mesma, existem fatores não coincidentes como na idade de início e duração da terapia, o momento da adição do stent nasal;
- ✓ Etnias diversas;
- ✓ Presença de fatores de confusão associado a co-intervenções (queiloplastia, palatoplastia, rinoplastia realizadas, por vezes, com técnicas diferentes e por cirurgias diferentes, com experiência diferente em *timings* também diferentes);
- ✓ *Follow-up* diferentes;
- ✓ Avaliação em idades/ocasiões distintas;
- ✓ Falta de padronização dos métodos de avaliação dos desfechos.

Discussão

Esta revisão sistemática tem como objetivo primário examinar as implicações do NAM de Grayson (ou similar), no que se refere à configuração do nariz e à estrutura da maxila, em pacientes com FLPUC comparativamente aos pacientes com a mesma condição e que não foram sujeitos ao NAM.

Acredita-se que, para uma intervenção ser considerada eficaz, é necessário acompanhar os seus resultados a longo prazo para determinar se permanecem estáveis. Todavia, dada a natureza desta intervenção, sabe-se que quanto maior for esse *follow-up* também maior poderão ser os fatores de confusão que podem mascarar ou ocultar os verdadeiros efeitos do NAM.¹¹⁷

A importância de comparar os resultados com os pacientes que não receberam NAM relaciona-se com o facto do crescimento e desenvolvimento também serem considerados variáveis que afetam a direção e a quantidade de alterações maxilares e faciais.¹⁸³

Posteriormente, serão analisadas as implicações do NAM na morfologia da arcada maxilar e arquitetura nasal, tendo em conta as variáveis mais coincidentes entre os estudos considerados.

1. Arco maxilar

O objetivo essencial do molde nasoalveolar, na morfologia da arcada maxilar, é favorecer a redução da lacuna existente entre os segmentos alveolares ou palatinos, aproximando e alinhando os segmentos sem que esse efeito prejudique a forma do arco (no plano transversal, vertical e sagital).¹⁸³ O NAM visa, através da redução dessa lacuna alveolar, facilitar as cirurgias de reparo primário, com uma menor formação de tecido cicatricial e, por conseguinte, diminuir o colapso do arcada.¹⁸⁴

1.1. Alterações do arco maxilar - curto prazo (antes da queiloplastia)

Para esta análise dos efeitos do NAM na morfologia do arco maxilar (curto prazo – antes da queiloplastia) foram considerados 4 estudos (3 ensaios clínicos e 1 estudo observacional analítico de coorte retrospectivo).^{134,183-185}

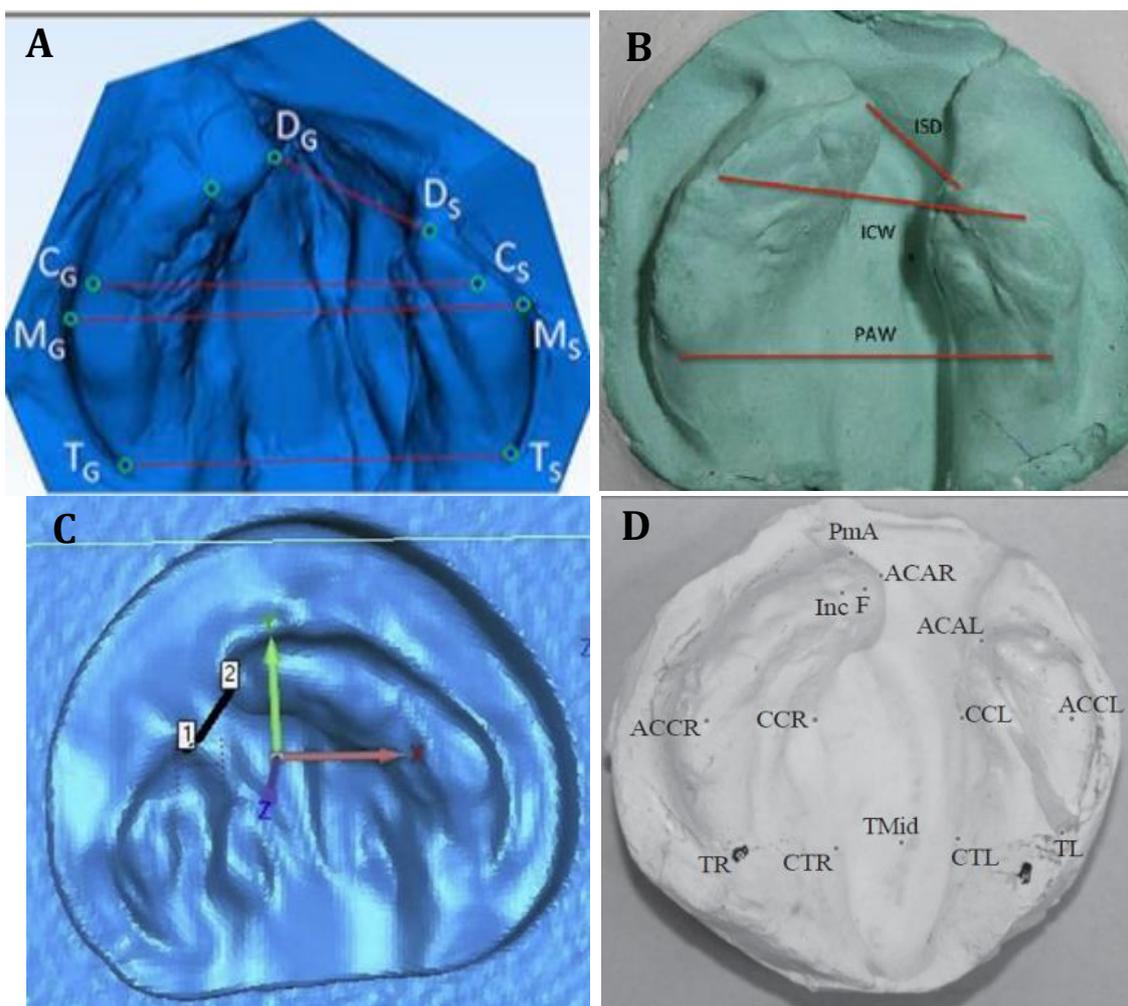


Figura 21. Medidas antropométricas do arco maxilar (curto prazo) dos estudos considerados.
Fonte: A, B, C e D – adaptado de Saad et al. (2020), Shetty et al. (2017), Lautner et al. (2020) e Yuxiang et al. (2014),
respetivamente.

1.1.1. Distância linear/Largura/Volume intersegmentar

No RCT de Saad et al. (2020), foram avaliadas as alterações tridimensionais progressivas na geometria maxilar nos pacientes com FLPUC no grupo NAM e Sem NAM em três tempos distintos (antes do NAM, 3 e 6 semanas depois do NAM). Os autores concluíram que 56,42% (8,294 mm) do gap alveolar foi reduzido nas primeiras 3 semanas após o início da terapia. Para além disso, após 6 semanas, a largura do gap diminuiu em 86,25%. No grupo controlo Sem NAM, essa largura sofreu uma redução ligeira ao longo do curto *follow-up* (6 semanas), sendo que a média da redução total foi de 3,51%±2,58% (P<0,01).¹⁸³

Estes achados são corroborados pelo ensaio clínico de Shetty et al. (2017) onde também efetuaram a avaliação das alterações maxilares através de paquímetro, dividindo o início da terapia entre três ocasiões diferentes. Os autores constataram que a distância intersegmentar diminuiu de forma significativa (11,40mm ou 79,72%) entre o período pré-NAM e pré-queiloplastia no grupo de pacientes que iniciou a terapia mais cedo (média de início de 11 dias). Nos pacientes do subgrupo 2 e 3 que iniciaram a terapia mais tarde (média de início 94 dias e 235 dias, respetivamente) também houve uma redução significativa da distância intersegmentar, embora menos acentuada do que no subgrupo que foi intervencionado mais cedo. Nos subgrupos do controlo, a mesma distância aumentou discretamente no mesmo intervalo de tempo (0,42mm).¹⁸⁴

No estudo retrospectivo de Lautner et al. (2020), também procederam à avaliação da alteração maxilar mais especificamente na região do gap alveolar anterior. Através de uma avaliação através de software 3D dos modelos digitalizados, constataram que houve uma redução significativa na largura do gap alveolar anterior desde o nascimento até à queiloplastia. Efetivamente, de uma média inicial de distância intersegmentar linear de 8,30mm e de uma média de volume de 703,2mm³ passaram para uma média pós-NAM de 4,08mm e 450mm³, respetivamente. Já no grupo controlo não foi verificada uma redução significativa do *gap*, inclusive, no mesmo período de tempo, 50% dos pacientes obtiveram aumentos discretos do volume do *gap* anterior.¹⁸⁵

No estudo de Yuxiang et al. (2014) também avaliaram o gap intersegmentar até à queiloplastia com paquímetro digital, embora tenham utilizado uma estratégia de marcações e traçados antropométricos ligeiramente diferentes dos estudos já mencionados. Na distância horizontal da fenda alveolar (como os autores designam a medição mais idêntica à do gap alveolar anterior/distância intersegmentar), verificaram uma diminuição estatisticamente significativa no grupo NAM (de uma distância inicial de $9,16 \pm 2,33$ mm obtiveram $3,016 \pm 1,60$ mm no final). Nos grupos controlo, os pacientes com FLPUC Sem NAM só foram avaliados numa ocasião correspondente aos pós-tratamento com NAM do grupo NAM. Neste grupo, a fenda apresentava $9,82 \pm 2,40$ mm. Os pacientes de morfologia normal, naturalmente, não foram avaliados para esta variável de desfecho por não apresentarem a deformidade.¹³⁴

Mishra et al. (2010), após 1 ano da queiloplastia, avaliaram o gap alveolar dos seus participantes e observaram que ocorreu uma maior diminuição do *gap* alveolar no grupo NAM. Todavia, os autores não disponibilizaram a informação dos resultados pré-tratamento, logo não dá para inferir com maior certeza para que lado pesou mais a balança (NAM VS Sem NAM).¹⁹³

Resultado: Todos os 4 estudos que focam a sua avaliação na correção da distância intersegmentar ou gap alveolar anterior até à queiloplastia, mostraram resultados estatisticamente significativos a favor do NAM.

1.1.2. Distância linear/Largura intercaninos

No RCT de Saad et al. (2020) pela definição que fazem da largura do arco maxilar anterior, consegue-se deduzir que a medição é semelhante à largura intercaninos analisada noutros estudos. Os autores constataram que essa distância diminuiu ligeiramente, no grupo NAM, após as 6 semanas do início da intervenção, sendo a média da mudança total de -1,32%. Efetivamente, após as 6 semanas, essa redução da distância correspondeu a $0,20 \pm 0,36$ mm, tendo sido observada uma redução significativamente maior até às 3 semanas ($0,09 \pm 0,26$ mm; $P < 0,01$). No

grupo Sem NAM, essa largura aumentou ligeiramente ao longo dos intervalos, sendo que o aumento total médio foi de $0,29\% \pm 0,93\%$. Esta mudança foi significativa entre os grupos.¹⁸³

No ensaio clínico de Shetty et al. (2017), nos subgrupos NAM, verificaram que a distância média intercaninos diminuiu ligeiramente até ao momento da queiloplastia (0,16mm). Efetivamente, essas alterações não foram consideradas significativas entre os 3 subgrupos que apresentaram início de NAM distinto. Este facto sugere que iniciar a terapêutica com NAM mais cedo ou mais tarde não afetará de forma significativa e a curto prazo a largura transversal do arco maxilar ao nível da zona dos caninos. Nos subgrupos Sem NAM, a distância média intercaninos aumentou ligeiramente, mas sem significância estatística entre os subgrupos (0,22 mm).¹⁸⁴

No ensaio clínico de yuxiang et al. (2014), não é possível inferir qual a medição mais semelhante à distância intercaninos. Com efeito, os autores fizeram diversas medições no arco maxilar anterior, médio e posterior com diversos marcadores antropométricos, porém parece não estar totalmente bem explícito de que forma são feitas essas medições para todas as variáveis de desfecho.¹³⁴

Resultado: Os 2 RCT, que focam a sua avaliação na distância intercanina até à queiloplastia, não mostraram resultados concordantes, Apenas Saad et al. encontraram diferença estatisticamente significativa entres os grupos, sendo que, no grupo NAM, a largura intercanina diminuiu ligeiramente e no Sem NAM aumentou ligeiramente.

1.1.3. Distância/Largura posterior do arco

No estudo de Saad et al. (2020), comprovaram que a média total da alteração da largura posterior do arco foi de 0,05%, seguida da largura do arco médio que sofreu uma alteração média de apenas 0,07%. Os autores concluíram, portanto, que os resultados do NAM diminuem tanto quanto mais posteriormente se avançar na arcada maxilar. No grupo controlo, os autores observaram que a largura posterior

do arco aumentou ligeiramente ao longo dos intervalos (até às 6 semanas). Esse aumento médio total foi de $0,13\% \pm 0,16\%$ (como o desvio padrão é maior do que a média, entende-se que exista pelo menos algum paciente do grupo Sem NAM em que esse aumento não tenha ocorrido). Concluíram que, em relação a esta medida de desfecho, não houve diferença significativa entre o grupo NAM e Sem NAM.¹⁸³

Shetty et al. (2017) verificaram que a largura posterior do arco aumentou significativamente até à pré-queiloplastia tanto no grupo NAM como no grupo Sem NAM. Porém, ao compararem as mudanças na média da largura do arco posterior nos diferentes subgrupos NAM e Sem NAM, no curto prazo, não identificaram diferenças estatisticamente significativas.¹⁸⁴

Relativamente ao estudo de Yuxiang et al. (2014), parecem referir-se a esta mesma distância como “distância nodal intermaxilar bilateral”. Os autores concluíram que essa largura posterior do arco não teve diferença estatisticamente significativa entre os 3 grupos (grupo FLPUC com NAM, Sem NAM e pacientes sem FLPUC).¹³⁴

Resultado: Os estudos são consensuais em afirmar que os efeitos do NAM, na dimensão transversal do arco posterior, são praticamente nulos ou ligeiros até ao final do tratamento (nos diferentes grupos).

1.2. Alterações maxilares - longo prazo (4-6 anos)

Para esta análise dos efeitos do NAM na morfologia do arco maxilar (4-6 anos) foram considerados 3 estudos (1 ensaio clínico e 2 estudos observacionais analíticos de coorte retrospectivos).^{184,186,187}

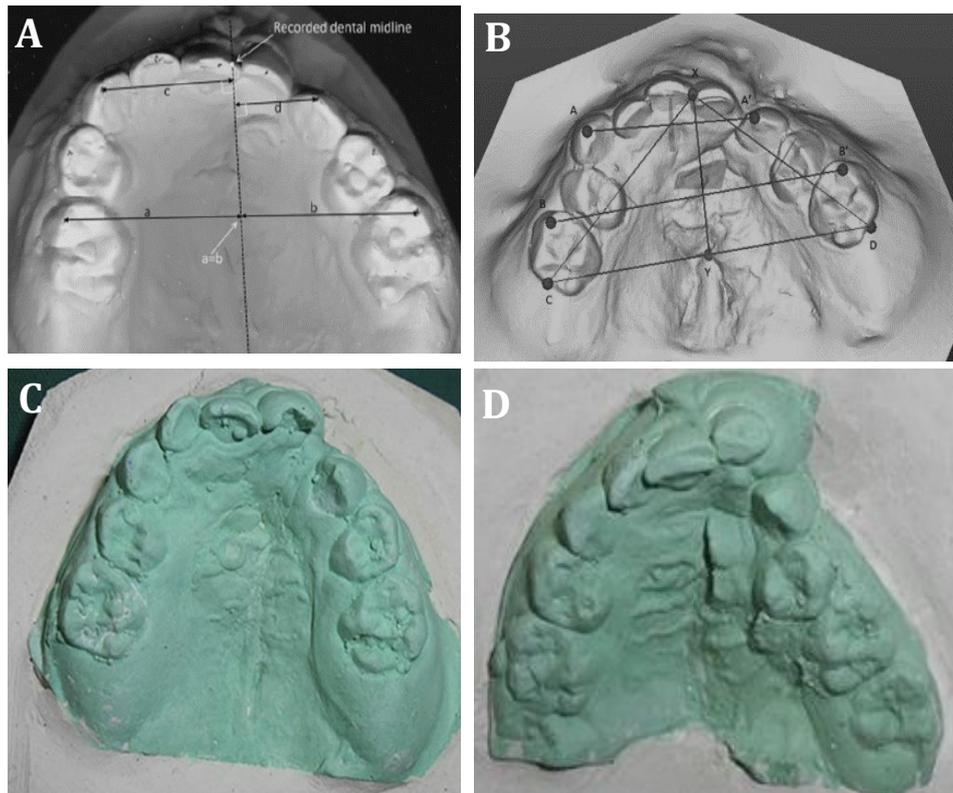


Figura 22. Medidas antropométricas do arco maxilar (longo prazo 4-6 anos) dos estudos considerados. A e B – distância intercaninos e intermolares; C – arco maxilar, aos 6 anos, do grupo NAM e D – arco maxilar, aos 6 anos, do grupo Sem NAM.

Fonte: A, B – adaptado de Clark et al. (2011) e Ocak et al. (2023), respetivamente e C, D – adaptado de Shetty et al. (2017).

1.2.1. Distância linear/Largura intercaninos

No RCT de Shetty et al. (2017), o acompanhamento da avaliação da arcada maxilar estendeu-se até aos 6 anos de vida da criança. Portanto, para além dos autores efetuarem avaliações no curto prazo, como já foi discutido anteriormente, também procederam a medições da arcada maxilar dos mesmos pacientes por volta dos 6 anos de idade. Observaram que a largura intercaninos foi reduzida significativamente entre o momento da pré-queiloplastia e os 6 anos. Essa redução média foi de 0,30mm; 0,50mm e 1,20mm para os subgrupos NAM I, II e III, respetivamente. Dessa forma, pode-se inferir através deste estudo, que a diminuição da largura maxilar intercanina aos 6 anos foi tanto maior quanto mais tarde a terapia com NAM foi iniciada. Nos subgrupos controlo desde a pré-queiloplastia até aos 6 anos, verificou-se uma redução estatisticamente significativa dessa mesma

distância. Apesar disso, nesta idade, a largura média intercanina maxilar dos subgrupos NAM (30,10mm) foi significativamente maior do que a dos subgrupos Sem NAM (27,90mm).¹⁸⁴

No estudo de coorte de Ocak et al. (2023), esta largura é definida como a distância linear transversal entre as cúspides dos dentes decíduos e a avaliação é realizada por volta dos 5 anos nos grupos NAM e Sem NAM. Os autores concluíram que a terapia NAM, nos pacientes com FLPUC, não exerceu efeito estatisticamente significativo na variável estudada. Com efeito, a média da largura intercanina do grupo NAM, aos 5 anos, foi de $24,93 \pm 3,35$ e no grupo Sem NAM, na mesma idade, foi de $24,81 \pm 3,43$ mm.¹⁸⁶

Clark et al. (2011), com 20 pacientes no grupo NAM e apenas 5 no grupo Sem NAM, defenderam que não houve diferença estatisticamente significativa para a mesma distância entre os dois grupos considerados, na faixa etária 2,6-10 anos. Os resultados foram 25,5mm (variação de 22,7 a 36,1mm) e 27,5mm (variação de 18,1 a 28,8mm) para os grupos NAM e Sem NAM, respetivamente.¹⁸⁷

Resultado: Os 3 estudos que focam na avaliação da distância intercanina na faixa etária 4-6 anos não foram consensuais. O ensaio clínico de 2017, com maior tamanho amostral e melhor qualidade metodológica, está a favor do NAM de forma estatisticamente significativa para esta variável. Por outro lado, os estudos de coorte de 2011 e 2023 são consensuais em afirmar que o NAM não tem efeitos estatisticamente significativos na dimensão transversal intercanina da arcada maxilar na faixa etária considerada.

1.2.2. Distância intermolar e largura posterior do arco maxilar

Nos estudos de coorte, a distância intermolar corresponde à distância linear entre as pontas das cúspides mesiovestibulares dos segundos molares decíduos.^{186,187}

Deste modo, o estudo de coorte de 2023 não encontrou qualquer diferença estatisticamente significativa para esta variável aos 5 anos. De facto, a média e desvio

padrão da largura intermolar registada para o grupo NAM foi $41,11 \pm 3,10$ e para o grupo Sem NAM foi de $41,22 \pm 3,13$ mm.¹⁸⁶

Esses achados são reforçados pelos de Clark et al., uma vez que também não identificaram diferenças estatisticamente significativas nos resultados da distância intermolar transversal entre o grupo intervencionado e controlo. Com efeito, os resultados foram 41,5mm (variação de 37,1 a 50,4mm) e 42,5mm (variação de 37,5 a 48,9mm) para os grupos NAM e Sem NAM, respetivamente.¹⁸⁷

O ensaio clínico de Shetty et al. (2017) também avalia a largura posterior do arco maxilar dos pacientes aos 6 anos. Essa medida é definida como a distância entre os pontos retromolares (limite posterior da tuberosidade), pelo que pode-se depreender que esta variável não corresponde à distância intermolar considerada nos 2 estudos suprarreferidos. Neste estudo, a largura do arco posterior aumentou significativamente desde a pré-queiloplastia até aos 6 anos tanto no grupo NAM como no grupo Sem NAM, sendo que comparando os resultados entre os grupos não foi encontrada diferença significativa para esta variável.¹⁸⁴

Resultado: Os 3 estudos que se concentram na avaliação da distância intermolar e distância do arco posterior do arco maxilar são concordantes nos seus resultados sem significância estatística a favor nem contra o NAM. A distância posterior entre os pontos retromolares (limite posterior da tuberosidade) foi considerada a variável mais inalterável com o uso do NAM.

1.2.3. Outras considerações - comprimento do arco maxilar e oclusão dentária

No estudo retrospectivo de 2023, na avaliação aos 5 anos, os autores procederam à avaliação do comprimento do arco, definido como a soma das distâncias lineares do ponto incisal (ponto de contacto entre os incisivos centrais superiores) e a face distal dos segundos molares decíduos. Os resultados para o grupo NAM e para o grupo Sem NAM foram 60,83mm e 61,04mm, respetivamente.

Portanto, os autores concluíram que não existiu significância estatística na diferença entre os grupos ($P=0,874$).¹⁸⁶

No estudo retrospectivo de 2011, para a avaliação do comprimento do arco realizada entre os 2,6 e 10 anos, os autores não especificaram como foi realizada essa medição. O resultado para o grupo NAM foi 57,2mm e para o grupo Sem NAM foi 55,7 mm, não havendo significância estatística para essa diferença.¹⁸⁷

No estudo de Clark et al. (2011), na faixa etária da dentição mista e decídua (idade entre os 2,6 e 10 anos), observaram que cerca de 28% dos pacientes NAM e 60% dos pacientes Sem NAM apresentavam um desvio significativo da linha média (≥ 2 mm). Para além disso, foi verificado que 88% dos pacientes do grupo NAM e 100% do grupo Sem NAM apresentavam mordida cruzada anterior.¹⁸⁷

No estudo de Ocak et al. (2023) também procederam à avaliação da mordida cruzada, aos 5 anos, e observaram que a prevalência de mordida cruzada anterior no grupo NAM e Sem NAM era de 12,1% e 23,8%, respetivamente. Relativamente à mordida cruzada posterior, observaram que 61,9% dos pacientes NAM e 62,5% dos pacientes Sem NAM apresentavam essa má-oclusão transversal.¹⁸⁶

2. Morfologia/Estética nasal

O objetivo essencial do molde nasoalveolar, na morfologia nasal, é melhorar a função e a estética, de forma que o lado fissurado fique o mais semelhante possível ao lado não fissurado. Para isso, o NAM visa aumentar a altura da narina fissurada e da columela, aumentar o ângulo da columela corrigindo o seu desvio e diminuir a largura da narina fissurada e da base alar.¹⁸⁸

2.1. Alterações nasais/ faciais (antes da queiloplastia)

Apenas foi considerado um estudo que avalia as alterações nasais a muito curto prazo, após o molde nasoalveolar (antes da queiloplastia), mas que não apresenta os resultados do pré-tratamento. Trata-se do estudo retrospectivo de Yin et al. (2022), onde verificaram que a altura da narina fissurada foi maior no grupo NAM ($4,80 \pm 0,83$) do que no grupo Sem NAM ($3,02 \pm 1,10$) e a diferença entre os dois grupos foi estatisticamente significativa ($P < 0,01$). Relativamente à largura da narina fissurada, verificaram que foi menor no grupo NAM ($18,46 \pm 2,69$) do que no grupo Sem NAM ($20,35 \pm 2,68$) e a diferença entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa ($P = 0,167$). Na sua avaliação pré-cirúrgica, observaram, também, que não houve significância estatística entre os grupos NAM ($4,31 \pm 0,62$) e controlo ($3,92 \pm 0,68$) em relação ao comprimento da columela, com $P = 0,167$. Para finalizar, constataram que a largura bi-alar (como os autores designam a variável correspondente à base alar), no pré-operatório, não diferiu de forma significativa entre o grupo intervenção ($32,40 \pm 2,59$) e o grupo controlo ($33,38 \pm 2,94$) com $P = 0,418$.¹⁹⁰

Resultado: Destas 4 variáveis consideradas, o estudo apenas encontrou significância estatística a favor do NAM para a altura da narina fissurada (antes da queiloplastia).

2.2. Alterações nasais/ faciais (após a queiloplastia)

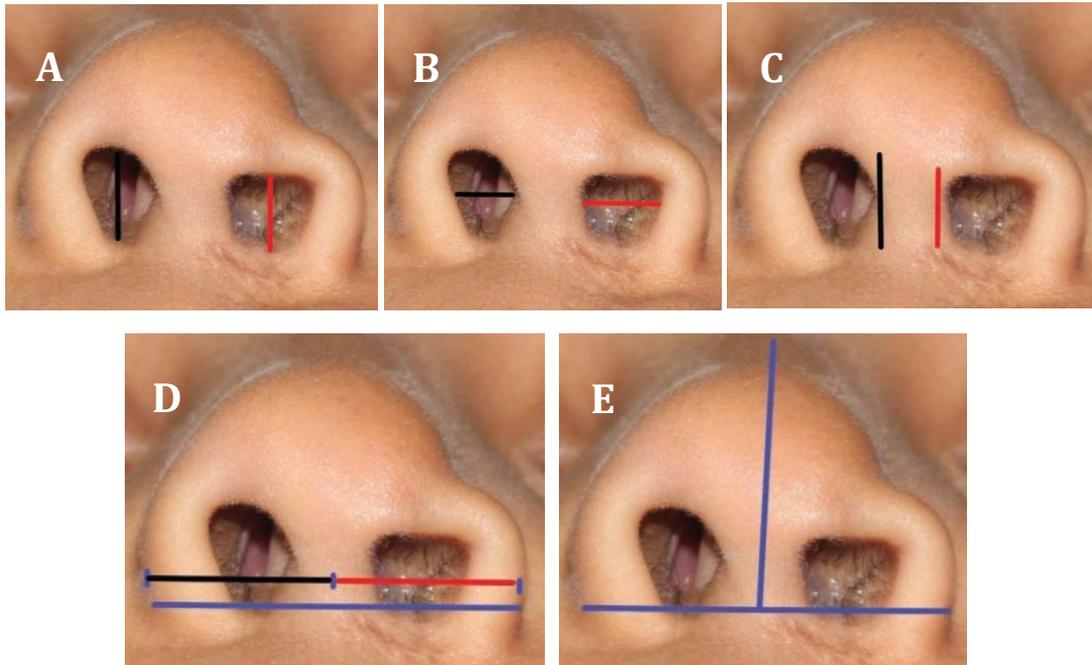


Figura 23. Exemplo de medidas antropométricas nasais. A – altura da narina, B – largura da narina, C – altura/ comprimento columelar, D – largura da base alar, E – ângulo da columela.

Fonte: adaptado de Nayak et al. (2021).

2.2.1. Rácio altura da narina fissurada/normal ou altura da narina

No estudo retrospectivo de Chang et al. (2010), com 4 grupos avaliados com fotografias bidimensionais por volta dos 5 anos, verificou-se que o grupo que obteve uma altura da narina fissurada mais semelhante ao lado normal foi o grupo que foi intervencionado com molde nasoalveolar e posteriormente com rinoplastia primária com a respetiva sobrecorreção (proporção de 0,95). O grupo Sem NAM, apenas sujeito à rinoplastia, obteve uma proporção de apenas 0,73, revelando uma maior diferença de altura entre a narina fissurada e normal. O grupo apenas sujeito ao NAM sem rinoplastia e o grupo com NAM e rinoplastia sem sobrecorreção obtiveram uma proporção de 0,77 e 0,81, respetivamente. É também importante salientar que o grupo que obteve resultados menos agradáveis em relação à altura da narina foi o único grupo que não foi intervencionado com NAM (apenas rinoplastia primária). Os autores deste estudo concluíram, então, que o NAM deve ser preferencialmente associado a uma rinoplastia de sobrecorreção de 20% da

altura da narina fissurada e que deve ser utilizado um conformador nasal de silicone durante 6 meses após a cirurgia para diminuir o risco de recidiva.¹⁹²

No estudo de Nayak et al. (2021), no pós-operatório imediato (após queiloplastia) foi obtida, de forma estatisticamente significativa, uma melhor proporção da altura da narina no grupo NAM ($0,969\pm 0,253$) do que no Sem NAM ($0,826\pm 0,158$) com $P=0,003$. Aos 5 anos, a proporção da altura da narina fissurada foi de $0,813\pm 0,164$ e $0,798\pm 0,163$ para o grupo NAM e Sem NAM, respetivamente. Portanto, a longo prazo continuou a haver melhorias em relação à altura da narina fissurada no grupo NAM em relação ao Sem NAM, mas não de forma tão significativa. Tal facto apoia a ocorrência de uma recidiva da altura da narina ao longo do tempo.¹⁹¹

No estudo de Mishra et al. (2010), constataram que a mudança na altura da narina do lado fissurado foi significativa no grupo NAM, no momento da queiloplastia. Contudo, na avaliação realizada por volta do 1º ano de vida, constataram que a altura da narina para os pacientes do grupo FLPUC com NAM continuou a ser maior e mais próxima da normal do que no grupo Sem NAM (mas sem significância estatística, $P=0,18$). Os autores deste estudo, ao dividirem o grupo FLPUC com NAM em quatro subgrupos com distintos inícios terapêuticos, concluíram que o efeito do NAM é mais relevante, na correção altura da narina, se for iniciado em faixas etárias mais precoces.¹⁹³

Maliha et al. (2021) avaliaram através de fotografias bidimensionais, no seu estudo retrospectivo de 2021, os resultados do NAM na morfologia nasal em pacientes adultos com FLPUC antes da rinoplastia secundária. Os autores observaram que a proporção da altura das narinas foi significativamente maior em pacientes NAM do que em pacientes Sem NAM ($0,88\pm 0,09$ VS $0,73\pm 0,17$, $P=0,002$).¹⁹⁴

Resultado: Todos os 4 estudos apoiam a eficácia do NAM na correção da altura da narina fissurada, sendo que Nayak et al. (2021) referem uma recidiva dessa altura ao longo do tempo. Para além disso, Chang et al. (2010) defendem que os pacientes, para além de serem intervencionados com NAM, devem ser sujeitos a rinoplastia primária com sobrecorreção de 20%.

2.2.2. Rácio largura da narina fissurada/normal ou largura da narina

Nayak et al. (2021), na sua avaliação da proporção da largura da narina no pós-operatório imediato, observaram que não houve melhoria significativa na proporção dessa largura no grupo NAM em relação ao controlo ($1,041 \pm 0,395$ e $1,096 \pm 0,274$, respetivamente). Aos 5 anos, constataram que essa proporção ainda aumentou, sugerindo uma recidiva em termos de largura da narina fissurada.¹⁹¹

No estudo de Chang et al. (2010), observaram que foi o grupo NAM com rinoplastia primária associada a uma sobrecorreção que apresentou a largura da narina fissurada mais estreita aos 5 anos. Apesar disso, não obtiveram resultados com significância estatística entre os grupos em relação a esta medida. Os autores concluíram também que a hipercorreção de 20% para a narina fissurada ficar mais estreita foi mais difícil de manter até aos 5 anos do que a hipercorreção de 20% para a narina fissurada ficar com maior altura.¹⁹²

No estudo de coorte prospetivo de Mishra et al. (2010), na avaliação após 1 ano da queiloplastia, os autores apenas referiram que não foi encontrada significância estatística a favor do NAM para a correção da largura da narina fissurada (não foram apresentados valores).¹⁹³

Resultado: Os 3 estudos analisados não apoiam significativamente a eficácia do NAM (a curto e longo prazo) na correção da largura da narina fissurada, sendo que Nayak et al. (2021) referem que existe uma recidiva dessa largura ao longo do tempo. O estudo de Chang et al. (2010) defende que os pacientes, para além de serem intervencionados com NAM, devem ser sujeitos a rinoplastia primária com sobrecorreção de 20% para a narina fissurada ficar mais estreita.

2.2.3. Rácio altura ou comprimento da columela narina fissurada/normal ou comprimento da columela

No ensaio clínico de El-Bestar et al. (2021), com a avaliação de fotografias dos bebés do estudo ao 6º mês de vida, inferiram que a razão da altura hemicolumelar

entre o lado fissurado/lado normal foi mais simétrica no grupo NAM do que no grupo controlo, com significância estatística ($P=0,046$).¹⁸⁸

Nayak et al. (2021), verificaram que a proporção do comprimento da columela, no pós-operatório imediato, era de $1,004\pm 0,142$ e $0,909\pm 0,126$ para o grupo NAM e Sem NAM, respetivamente (com significância estatística a favor do NAM). Aos 5 anos, essa proporção diminuiu para o grupo NAM ($0,859\pm 0,1259$) e Sem NAM ($0,825\pm 0,109$) deixando de haver significância estatística a favor do NAM no longo prazo.¹⁹¹

Mishra et al. (2010), na avaliação do comprimento columelar após 1 ano da queiloplastia, concluíram que o comprimento columelar foi significativamente maior no grupo NAM ($5,2647\pm 0,7524$) do que no controlo ($4,5882\pm 0,8703$). Os mesmos autores ainda dividiram o grupo NAM em 4 grupos com diferentes inícios terapêuticos e avaliaram o comprimento columelar no pré-tratamento NAM e no pré-operatório. Os resultados mostraram que o maior comprimento columelar ocorreu no grupo que iniciou a terapia mais cedo e que esse efeito positivo no comprimento ia diminuindo com o aumento da idade inicial da terapia pré-cirúrgica.¹⁹³

Resultado: Os 3 estudos apoiam significativamente a terapia NAM a curto prazo (após a queiloplastia) para o alongamento da columela, porém o estudo de Nayak et al., que é o único que faz uma avaliação mais a longo prazo, não encontrou significância estatística a favor do NAM (embora os valores absolutos continuem a favorecer o grupo NAM).

2.2.4. Rácio largura base alar narina fissurada/normal ou largura da base alar

El-Bestar et al. (2021), na avaliação ao 6º mês, observaram que os valores da largura da base alar foram ligeiramente menores no grupo NAM do que no grupo controlo. Todavia, a relação da largura da base alar entre o lado fissurado/lado normal em ambos os grupos foi estatisticamente insignificante ($P=0,561$).¹⁸⁸

No estudo de Nayak et al. (2021), não houve significância estatística para a razão da largura da base alar, entre os grupos, tanto no pós-operatório como aos 5 anos de idade. Verificou-se, inclusive, um aumento da razão largura base alar narina fissurada/normal aos 5 anos maior no grupo NAM do que no Sem NAM, sugerindo que ocorreu uma recidiva maior dessa largura no grupo de pacientes intervencionados. Com efeito, no grupo NAM, a proporção passou de $0,983\pm 0,161$ para $1,258\pm 0,231$ e no grupo Sem NAM de $1,037\pm 0,167$ para $1,178\pm 0,145$.¹⁹¹

Clark et al. (2011), que efetuaram a análise antropométrica tridimensional quantitativa da morfologia nasolabial de pacientes entre 2,6 e 10 anos, concluíram que não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo NAM e Sem NAM para a largura alar.¹⁸⁷

No estudo de Maliha et al. (2021) com a avaliação em pacientes adultos, constataram que a razão da largura da base alar não diferiu significativamente entre os grupos NAM e Sem NAM ($0,99\pm 0,08$ e $1,04\pm 0,13$, respetivamente) com $P=0,115$.¹⁹⁴

Resultado: Dos 4 estudos, que avaliaram a largura da base alar, nenhum deles apoiou o NAM de forma estatisticamente significativa.

2.2.5. Ângulo da columela

Nayak et al. (2021) verificaram que, logo após a queiloplastia, o ângulo columelar era maior no grupo intervencionado do que no controlo de uma forma estatisticamente significante (um ângulo columelar maior está associado a um menor desvio da columela). Não obstante, na avaliação aos 5 anos de idade, constataram que essa significância a favor do NAM desapareceu. Efetivamente, no grupo NAM de $89,747\pm 2,756$ graus passou para $84,279\pm 5,328$ graus e no grupo Sem NAM de $87,472\pm 4,176$ graus passou para $83,321\pm 5,212$ graus, indicando uma recidiva do desvio da columela aos 5 anos ligeiramente maior no grupo NAM do que no grupo Sem NAM.¹⁹¹

Maliha et al. (2021), na sua avaliação na idade adulta antes da rinoplastia secundária, verificaram que o ângulo columelar foi significativamente maior no grupo NAM. Com efeito, os pacientes NAM apresentaram um ângulo de $86,45 \pm 2,64$ graus e os pacientes Sem NAM obtiveram um ângulo de $80,39 \pm 7,17$ graus.¹⁹⁴

Resultado: Os 2 estudos que avaliaram o ângulo da columela não foram totalmente concordantes relativamente à eficácia significativa do NAM no longo prazo, sendo que o estudo que realizou a sua avaliação na idade adulta favoreceu o NAM.

2.2.6. Considerações sobre a avaliação subjetiva entre os estudos

No ensaio clínico de El-Bestar et al. (2021), três cirurgiões procederam a uma análise subjetiva da simetria nasal através da avaliação do painel da fotografia pós-operatória do 6º mês de vida. O método de avaliação foi através de uma atribuição percentual representando o grau de semelhança entre o lado fissurado/lado normal do ponto de vista dos profissionais. A análise da simetria nasal incluiu alguns parâmetros como o formato da narina (arredondada, oval ou plana), a membrana nasal, presença de recuo, deformidade da asa e grau de semelhança com uma narina normal. Com essa avaliação cega do painel de ambos os grupos, verificaram que a diferença foi estatisticamente insignificante entre o grupo NAM e Sem NAM ($P=0,792$).¹⁸⁸

Wolff et al. (2020) procederam à classificação dos seus pacientes de acordo com a gravidade da fenda inicial (FLPUC moderada e FLPUC grave). Na avaliação subjetiva dos resultados estéticos, por trinta especialistas em cirurgia craniomaxilofacial, foram mostradas as fotografias de cada caso justaposto e pareado (NAM e Sem NAM moderados e NAM e Sem NAM graves). Os avaliadores cegos tiveram que decidir qual dos casos justapostos (NAM VS Sem NAM) teve melhor ou pior desempenho esteticamente de acordo com a forma e simetria nasal e o arco do cupido. Os avaliadores classificaram melhor, a nível estético, os casos moderados de FLPUC e não tratados com NAM do que os casos de FLPUC moderados tratados com NAM. Por outro lado, os casos graves tratados com NAM apresentaram

melhor desempenho na aparência do que os casos graves Sem NAM. Os autores concluíram, portanto, que a indicação do NAM depende da gravidade da FLPUC, pois, no seu estudo, a terapia com NAM apenas foi mais favorável esteticamente para os casos graves. Dessa forma, os autores apenas aconselham a utilização do NAM nos casos de FLPUC mais grave.¹⁹⁶

No estudo de Nayak et al. (2021), três cirurgiões maxilofaciais treinados em cirurgia de fendas procederam à avaliação subjetiva de acordo com a escada de Asher-McDade e repetida após 1 mês para a análise da confiabilidade intra-avaliadores e inter-avaliadores. A escala de Asher-McDade engloba a forma nasal, desvio do nariz, borda do vermelhão, perfil nasal, lábio superior. A avaliação foi realizada pela utilização de uma escala Likert de 5 pontos (1=" muito boa" e 5=" muito ruim"). Os autores concluíram que os valores médios dos parâmetros individuais foram estatisticamente melhores no grupo NAM. Todavia, a comparação percentual entre os grupos mostrou que apenas a forma nasal e o perfil nasal, incluindo o lábio, foram estatisticamente significativos a favor do NAM.¹⁹¹

À semelhança do estudo de Nayak et al. (2021), o estudo de Maliha et al. (2021) também efetuou a análise subjetiva da arquitetura nasolabial através da escala de classificação Asher McDade e com a avaliação de três examinadores cegos (2 cirurgiões craniofaciais e 1 ortodontista). Os autores concluíram que o grupo NAM apresentou resultados de Asher McDade significativamente menos graves para a forma nasal, simetria/desvio nasal, perfil nasal e borda vermelhão do lábio (na idade adulta, antes da rinoplastia secundária).¹⁹⁴

Liang et al. (2018) observaram que os benefícios do NAM na cartilagem nasal deslocada, verificados logo após a terapia pré-cirúrgica, não foram tão notórios aos 4-5 anos de idade pela análise subjetiva (sem significância estatística a favor do NAM nesta faixa etária). Os autores acrescentaram ainda que a terapia adjuvante com NAM no estágio inicial para correção da deformidade nasal é benéfica antes da queiloplastia primária, mas insuficiente para manter a simetria das narinas a longo prazo.¹⁸⁹

No estudo retrospectivo de 2010, Chang et al., para a avaliação subjetiva da arquitetura nasal, utilizaram uma escala analógica e a avaliação foi realizada por

cinco examinadores independentes e cegos, um cirurgião plástico e quatro leigos. Optaram por utilizar uma escala de 5 pontos (1=muito ruim, 5=muito bom). Os autores concluíram que, tal como revelaram os resultados objetivos, o grupo sujeito ao NAM com rinoplastia e sobrecorreção de 20% (aos 5 anos) apresentaram os melhores resultados subjetivos na avaliação do painel.¹⁹²

Resultado: Dos 6 estudos que recorrem à avaliação subjetiva da arquitetura e estética nasofacial, 3 estudos estão a favor do NAM aos 5 anos^{191,192} e na idade adulta¹⁹⁴. Por outro lado, Liang et al. não apoiam o NAM na sua avaliação aos 4-5 anos. Nos estudos com avaliação mais a curto prazo, encontram-se 2 estudos^{188,196} que não apoiam de forma significativa a terapia com NAM para a correção nasofacial, sendo que Wolff et al. apenas defendem a inclusão do NAM em terapias de pacientes com FLPUC mais graves.

Síntese dos resultados da discussão das variáveis entre os estudos

Dos 21 desfechos considerados, nesta revisão sistemática, obtiveram-se 14 desfechos com algum resultado estatisticamente significativo a favor dos pacientes intervencionados com NAM comparativamente com o grupo controlo não intervencionado (tabela 3 - resultados). Isto poderá sugerir uma tendência dos benefícios do NAM a nível do arco maxilar e estética nasal superarem a sua não utilização. Todavia, para a morfologia nasal, com a avaliação mais tardia, em três estudos considerados, verificou-se alguma perda dos benefícios do NAM comparativamente com os resultados antes ou logo após as cirurgias de reparo primário.^{189,191,193}

No que concerne às medidas do arco maxilar, a distância intersegmentar (gap alveolar anterior) foi a única medida que beneficiou, de forma unânime entre os estudos, com a utilização do NAM antes da queiloplastia.^{134,183-185} Este facto poderá apoiar também, de uma forma associativa, a obtenção de uma base palatina maxilar mais favorável para a realização das cirurgias de reparo primário. É digno de nota o facto do único estudo (RCT) com melhor qualidade metodológica e com baixo risco

de viés de Saad et al. (2020) confirmar a excelente eficácia do NAM no encerramento da distância intersegmentar nas primeiras 6 semanas de tratamento sem que esse efeito prejudicasse significativamente a forma do arco nos 3 planos (transversal, vertical e sagital).¹⁸³ O ensaio clínico de Shetty et al. (2017) também apresenta resultados satisfatórios significativos a curto prazo (principalmente ao nível do encerramento do *gap* alveolar anterior) como, a longo prazo, nas dimensões do arco maxilar (distância intercaninos) após terapia com NAM.¹⁸⁴ Todavia, ao contrário do RCT de Saad et al. (2020), no ensaio clínico de Shetty et al. (2017) não são totalmente transparentes na forma como conduzem o seu estudo. Com efeito, não referem se foi ou não realizado o processo de aleatorização dos pacientes nem relatam qualquer perda de pacientes durante o acompanhamento prospetivo de 6 anos. Como se sabe, a literatura defende que este género de estudos clínicos experimentais prospetivos de intervenção (neste caso, com molde nasoalveolar) estão associados, normalmente, a alguma perda de pacientes^{162,163}.

Os estudos de coorte de 2011 e 2023 não defendem que haja benefícios com a aplicação do NAM, na avaliação aos 5 anos de idade, nas dimensões do arco maxilar.^{186,187} No entanto, é importante ter em consideração que estes estudos são de natureza retrospectiva e apresentam menor qualidade metodológica e um tamanho amostral total de pacientes com FLPUC, no seu conjunto, inferior ao do estudo de Shetty et al.¹⁸⁴ (62 VS 120 pacientes).

A largura posterior do arco e a distância transversal intermolares foram as variáveis que sofreram menos alterações com o NAM, a curto e a longo prazo.^{134,183,184,186,187}

Relativamente à morfologia nasal, houve maior concordância de benefícios do NAM ao nível da correção da altura da narina fissurada e do comprimento/altura da columela. Efetivamente, todos os estudos, que avaliaram a altura da narina após a queiloplastia, defenderam a eficácia do NAM, essencialmente, de forma significativa¹⁹¹⁻¹⁹⁴, sendo que dois estudos observaram, mais a longo prazo, perda dos benefícios significativos do NAM para esta medida^{191,193}. O único estudo que avaliou os efeitos do NAM antes da queiloplastia também defendeu significativamente o NAM apenas para a correção da altura da narina fissurada¹⁹⁰.

Da mesma forma, todos os estudos que avaliaram a altura/alongamento da columela, após a queiloplastia, defenderam de forma significativa o NAM,^{188,191,193} sendo que um estudo observou perda dos benefícios do NAM para esta variável ao longo do tempo¹⁹¹.

Por outro lado, a largura da narina fissurada e/ou a razão da largura narina fissurada/ narina não fissurada e a largura da base alar foram as variáveis que não apresentaram resultados benéficos de forma estatisticamente significativa com a utilização do NAM quer a curto e a longo prazo, havendo concordância entre os estudos^{187,188,190-192,194}.

Para a correção do ângulo da columela e para a avaliação subjetiva dos efeitos do NAM não foi verificada concordância entre os estudos relativamente aos benefícios estatisticamente significativos do NAM.^{188,189,191,192,194,196}

De todos os estudos, o único estudo (com amostra total de 16 participantes com FLPUC) que dividiu a amostra basal em pacientes com FLPUC moderada e grave, não defendeu a utilização do NAM para pacientes com deformidade moderada. Portanto, segundo estes autores, apenas os casos graves de FLPUC deverão ser tratados com NAM.¹⁹⁶

Por fim, é relevante ressaltar que, de todos os estudos, apenas o estudo retrospectivo de Maliha et al. (2021) apresenta resultados mais definitivos devido ao facto da avaliação ser realizada na idade adulta entre os 17-29 anos (antes da rinoplastia secundária), onde se verifica um término do crescimento ou, então, onde já não é expectável um crescimento substancial. Este estudo, com uma amostra total de 41 pacientes com FLPUC, apresentou resultados estatisticamente favoráveis para o NAM na avaliação subjetiva e na avaliação objetiva em relação à correção da altura da narina fissurada e do ângulo columelar.¹⁹⁴ Pode-se considerar, portanto, que os restantes estudos considerados não apresentam resultados definitivos devido ao facto dos pacientes ainda não terem terminado o crescimento.

Limitações

Esta revisão sistemática qualitativa seguiu todos os passos de uma possível revisão quantitativa, onde se procurou esmiuçar todos os estudos incluídos com a extração dos dados quantitativos pertinentes. Da mesma forma, também foi realizada a imprescindível avaliação do risco de viés para cada desfecho.

Com a exploração das evidências disponíveis, constatou-se que cerca de 12 desfechos, no total de 21 desfechos sobre esta temática, apresentaram baixa qualidade metodológica associados a um elevado risco de viés.

Uma parte dos estudos apresentou, igualmente, heterogeneidade relativamente às variáveis avaliadas, *follow-up*, *timing* de avaliação, técnicas utilizadas nas co-intervenções (queiloplastia, palatoplastia, rinoplastia primária), métodos de avaliação dos desfechos. Para além disso, mesmo tentando homogeneizar a intervenção, o NAM pela técnica de Grayson pode ser um método de ortopedia que não segue um protocolo totalmente padronizado, com pequenas variações no momento da adição do stent nasal, da idade de início e duração da terapia, com diferenças entre a colaboração dos pais/cuidadores e técnica/experiência dos profissionais ortodontistas. Da mesma forma, mesmo tentando homogeneizar a condição (apenas casos de fenda lábio-palatina unilateral completa), existem sempre algumas diferenças relativamente à extensão da fenda, sendo que uns casos de FLPUC são mais graves que outros. Efetivamente, nas evidências encontradas, foram poucos os estudos que tiveram em consideração a avaliação inicial da gravidade da deformidade.

Na generalidade, os estudos foram realizados em apenas um único centro de tratamento de fendas lábio-palatinas. O mais desejável seria incluir, nestes estudos, uma maior amostra populacional padronizada, sendo que a solução poderá passar pela maior colaboração entre os centros de tratamento de FLP (estudos multicêntricos como os estudos Americleft e Eurocleft). Por outro lado, este género de estudos também podem induzir a outro tipo de viés a nível da heterogeneidade protocolar e étnica.

O NAM é também considerado uma intervenção precoce, seguido de outras terapias cirúrgicas que podem camuflar os seus verdadeiros efeitos, principalmente, a longo prazo. Desta forma, é compreensível que os estudos de longo prazo não consigam fornecer, de forma totalmente fidedigna, o impacto do NAM no desenvolvimento nasal e maxilar, porque não é possível isolar completamente o efeito do NAM das cirurgias realizadas *a posteriori*. Sendo assim, embora não fosse o objetivo desta revisão, pode-se inferir, também, que a avaliação da influência do NAM ao nível do crescimento e desenvolvimento craniofacial dificilmente será transparente em relação aos seus resultados. Para além disso, as relações esqueléticas intrínsecas subjacentes variam de indivíduo para indivíduo. Dessa forma, acredita-se que a causalidade direta do NAM só possa ser estabelecida de forma absoluta antes das cirurgias de reparo primário.

Os resultados e conjuntos de evidências considerados, nesta revisão sistemática, são apenas uma porção de toda a terapêutica associada ao NAM. Com efeito, nesta revisão não são reunidas evidências sobre os efeitos do NAM nas cirurgias de revisão secundárias, os possíveis fardos, complicações e custos associados ao NAM. Da mesma forma, as evidências do NAM sobre os efeitos psicossociais tanto nos pacientes como nos pais, assim como a comparação dos efeitos desta técnica de OPS com outras técnicas também não foram abordadas. Portanto, a decisão da inclusão do NAM nos protocolos de tratamento de fendas lábio-palatinas deve ser muito bem ponderada pelos profissionais tendo em conta as melhores evidências disponíveis sobre todos esses fatores. Dessa forma, o profissional pode informar e orientar, com embasamento científico, os pais/cuidadores no sentido de envolvê-los na decisão terapêutica.

Conclusão

1. Os resultados sugerem que os pacientes intervencionados com o NAM apresentam efeitos mais benéficos na morfologia do arco maxilar e na arquitetura nasal quando comparado com os pacientes não intervencionados.
 - O NAM apresentou resultados mais favoráveis e estatisticamente significantes, com consenso entre os estudos, na correção da distância intersegmentar, correção da altura da narina fissurada e do alongamento da columela.

2. As evidências referentes aos efeitos do NAM na arcada maxilar e morfologia nasal encontram-se associadas, essencialmente, a um moderado e alto risco de viés e confinadas maioritariamente a estudos retrospectivos.

3. Para erradicar ainda possíveis incertezas relativamente à eficácia do NAM, ao nível da arcada maxilar e morfologia nasal, no tratamento de pacientes com FLPUC, seria desejável a realização de mais RCTs bem desenhados com maior *follow-up* e com o máximo controlo de todos os fatores de confusão. Contudo, sacrificar um possível melhor resultado terapêutico em pacientes com FLPUC incluídos num grupo controlo em prol de estudos que podem confirmar, com maior certeza e nível de evidência, a eficácia deste aparelho de ortopedia pré-cirúrgica poderá não ser factível do ponto de vista ético.

Bibliografia

1. Monlleó IL, Gil-da-Silva-Lopes VL. Craniofacial anomalies: Description and evaluation of treatment under the Brazilian Unified Health System. *Cad Saude Publica*. 2006;22(5):913-922. doi:10.1590/s0102-311x2006000500004
2. Saleem K, Zaib T, Sun W, Fu S. Assessment of candidate genes and genetic heterogeneity in human non syndromic orofacial clefts specifically non syndromic cleft lip with or without palate. *Heliyon*. 2019;5(12):e03019. doi:10.1016/j.heliyon.2019.e03019
3. Mahamad Irfanulla Khan A, Prashanth C, Srinath N. Genetic etiology of cleft lip and cleft palate. *AIMS Mol Sci*. 2020;7(4):328-348. doi:10.3934/molsci.2020016
4. Leslie EJ, Marazita ML. Genetics of cleft lip and cleft palate. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2013;163(4):246-258. doi:10.1002/ajmg.c.31381
5. Wallace GH, Arellano JM, Gruner TM. Non-syndromic cleft lip and palate: Could stress be a causal factor? *Women and Birth*. 2011;24(1):40-46. doi:10.1016/j.wombi.2010.08.001
6. Chuangsuwanich A, Aojanepong C, Muangsombut S, Tongpiew P. Epidemiology of cleft lip and palate in Thailand. *Ann Plast Surg*. 1998;41(1):7-10. doi:10.1097/00000637-199807000-00002
7. Shu S, Tang S, Wu S, Chen W. [Study on risk factors of nonsyndromic cleft lip and palate in Chinese Guangdong population]. *Zhongguo xiu fu chong jian wai ke za zhi = Zhongguo xiufu chongjian waike zazhi = Chinese J reparative Reconstr Surg*. 2010;24(8):962-966.
8. Nahas LD, Alzamel O, Dali MY, et al. Distribution And Risk Factors Of Cleft Lip And Palate On Patients From A Sample Of Damascus Hospitals A Case Control Study. *Heliyon*. 2021;7(9). doi:10.1016/j.heliyon.2021.e07957
9. Shaw GM, Carmichael SL, Laurent C, Rasmussen SA. Maternal nutrient intakes and risk of orofacial clefts. *Epidemiology*. 2006;17(3):285-291. doi:10.1097/01.ede.0000208348.30012.35
10. Johansen AMW, Lie RT, Wilcox AJ, Andersen LF, Drevon CA. Maternal dietary intake of vitamin A and risk of orofacial clefts: A population-based case-

- control study in Norway. *Am J Epidemiol.* 2008;167(10):1164-1170. doi:10.1093/aje/kwn035
11. Zhou Y, Sinnathamby V, Yu Y, et al. Folate intake, markers of folate status and oral clefts: An updated set of systematic reviews and meta-analyses. *Birth defects Res.* 2020;112(19):1699-1719. doi:10.1002/bdr2.1827
 12. Lee KS, Choi YJ, Cho J, et al. Environmental and Genetic Risk Factors of Congenital Anomalies: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *J Korean Med Sci.* 2021;36(28):1-24. doi:10.3346/JKMS.2021.36.E183
 13. Cheshmi B, Jafari Z, Naseri MA, Davari HA. Assessment of the correlation between various risk factors and orofacial cleft disorder spectrum: a retrospective case-control study. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2020;42(1). doi:10.1186/s40902-020-00270-7
 14. Langlois PH, Hoyt AT, Desrosiers TA, et al. Maternal occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and small for gestational age offspring. *Occup Environ Med.* 2014;71(8):529-535. doi:10.1136/oemed-2013-101833
 15. Proctor-williams K, Louw B. Cleft Lip and / or Palate in Infants Prenatally Exposed to Opioids. 2022;59(4):513-521. doi:10.1177/10556656211013687
 16. Molina-Solana R, Yáñez-Vico RM, Iglesias-Linares A, Mendoza-Mendoza A, Solano-Reina E. Current concepts on the effect of environmental factors on cleft lip and palate. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2013;42(2):177-184. doi:10.1016/j.ijom.2012.10.008
 17. Yoshida S, Takeuchi M, Kawakami C, Kawakami K, Ito S. Maternal multivitamin intake and orofacial clefts in offspring: Japan Environment and Children's Study (JECS) cohort study. *BMJ Open.* 2020;10(3):1-8. doi:10.1136/bmjopen-2019-035817
 18. Jamilian A, Sarkarat F, Jafari M, et al. Family history and risk factors for cleft lip and palate patients and their associated anomalies. *Stomatologija.* 2017;19(3):78-83.
 19. Sabbagh HJ, Hassan MHA, Innes NPT, Baik A Al, Mossey PA. Parental

- consanguinity and nonsyndromic orofacial clefts in children: a systematic review and meta-analyses. *Cleft palate-craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc.* 2014;51(5):501-513. doi:10.1597/12-209
20. Slah-Ud-Din S, Ali K, Mahd SM, Nisar S, Nisar O. Factors Associated With an Increased Risk of Facial Malformations. *Cureus.* 2023;15(7):1-9. doi:10.7759/cureus.41641
 21. da Silva HPV, Arruda TTS, de Souza KSC, et al. Risk factors and comorbidities in Brazilian patients with orofacial clefts. *Braz Oral Res.* 2018;32:1-12. doi:10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0024
 22. Little J, Cardy A, Munger RG. Tobacco smoking and oral clefts: A meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2004;82(3):213-218.
 23. Crossan E, Duane B. Is there an association between maternal smoking and oral clefts? *Evid Based Dent.* 2018;19(1):24-25. doi:10.1038/sj.ebd.6401292
 24. Chung KC, Kowalski CP, Kim HM, Buchman SR. Maternal cigarette smoking during pregnancy and the risk of having a child with cleft lip/palate. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105(2):485-491. doi:10.1097/00006534-200002000-00001
 25. Goncalves Leite IC, Koifman S. Oral clefts, consanguinity, parental tobacco and alcohol use: A case-control study in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz Oral Res.* 2009;23(1):31-37. doi:10.1590/s1806-83242009000100006
 26. Lorente C, Cordier S, Goujard J, et al. Tobacco and alcohol use during pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Public Health.* 2000;90(3):415-419. doi:10.2105/AJPH.90.3.415
 27. Junaid M, Narayanan MBA, Jayanthi D, Kumar SGR, Selvamary AL. Association between maternal exposure to tobacco, presence of TGFA gene, and the occurrence of oral clefts. A case control study. *Clin Oral Investig.* 2018;22(1):217-223. doi:10.1007/s00784-017-2102-6
 28. Hong Y, Xu X, Lian F, Chen R. Environmental Risk Factors for Nonsyndromic Cleft Lip and/or Cleft Palate in Xinjiang Province, China: A Multiethnic Study. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2021;58(4):489-496.

doi:10.1177/1055665620956869

29. Ebadifar A, Hamed R, Khorramkhorshid HR, Kamali K, Aghakhani Moghadam F. Parental cigarette smoking, transforming growth factor-alpha gene variant and the risk of orofacial cleft in Iranian infants. *Iran J Basic Med Sci.* 2016;19(4):366-373.
30. Campos Neves A de S, Volpato LR, Espinosa M, Aranha AF, Borges A. Environmental factors related to the occurrence of oral clefts in a Brazilian subpopulation. *Niger Med J.* 2016;57(3):167. doi:10.4103/0300-1652.184064
31. Hao Y, Tian S, Jiao X, et al. Association of parental environmental exposures and supplementation intake with risk of nonsyndromic orofacial clefts: A case-control study in Heilongjiang Province, China. *Nutrients.* 2015;7(9):7172-7184. doi:10.3390/nu7095328
32. Zhang J, Savitz DA, Schwingl PJ, Cai WW. A case-control study of paternal smoking and birth defects. *Int J Epidemiol.* 1992;21(2):273-278. doi:10.1093/ije/21.2.273
33. Zhang B, Jiao X, Mao L, Xue J. Maternal cigarette smoking and the associated risk of having a child with orofacial clefts in China: A case-control study. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2011;39(5):313-318. doi:10.1016/j.jcms.2010.07.005
34. Kutbi H, LWehby G, Uribe LMM, et al. Maternal underweight and obesity and risk of orofacial clefts in a large international consortium of population-based studies. *Int J Epidemiol.* 2017;46(1):190-199. doi:10.1093/ije/dyw035
35. Block SR, Watkins SM, Salemi JL, et al. Maternal pre-pregnancy body mass index and risk of selected birth defects: evidence of a dose-response relationship. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2013;27(6):521-531. doi:10.1111/ppe.12084
36. Cedergren M, Källén B. Maternal obesity and the risk for orofacial clefts in the offspring. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2005;42(4):367-371. doi:10.1597/04-012.1

37. Krapels IPC, Van Rooij IALM, Ocké MC, West CE, Van Der Horst CMAM, Steegers-Theunissen RPM. Maternal Nutritional Status and the Risk for Orofacial Cleft Offspring in Humans. *J Nutr.* 2004;134(11):3106-3113. doi:10.1093/jn/134.11.3106
38. Hayes C, Werler MM, Willett WC, Mitchell AA. Case-control study of periconceptional folic acid supplementation and oral clefts. *Am J Epidemiol.* 1996;143(12):1229-1234. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a008710
39. Baird PA, Sadovnick AD, Yee IM. Maternal age and oral cleft malformations: data from a population-based series of 576,815 consecutive livebirths. *Teratology.* 1994;49(6):448-451. doi:10.1002/tera.1420490604
40. Henrique P, Carvalho P De, Machado RA, et al. Parental age is related to the occurrence of cleft lip and palate in Brazilian populations. *Braz J Oral Sci.* 2016;15(2):167-170.
41. Vieira AR, Orioli IM, Murray JC. Maternal age and oral clefts: a reappraisal. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;94(5):530-535. doi:10.1067/moe.2002.128875
42. Corre AP, Herkrath DQ, Jose F, et al. Parental age as a risk factor for non-syndromic oral clefts: A meta-analysis. *J Dent.* 2012;40:3-14. doi:10.1016/j.jdent.2011.10.002
43. Figueiredo JC, Ly S, Magee KS, et al. Parental Risk Factors for Oral Clefts among Central Africans , Southeast Asians , and Central Americans. *Wiley Period Inc.* 2015;103:863-879. doi:10.1002/bdra.23417
44. Hermann N V, Darvann TA, Munch A, Kreiborg S. Parental age in relation to the severity of cleft lip and/or palate. *Orthod Craniofac Res.* 2018;21(4):236-241. doi:10.1111/ocr.12241
45. Shaw GM, Croen LA, Curry CJ. Isolated oral cleft malformations: associations with maternal and infant characteristics in a California population. *Teratology.* 1991;43(3):225-228. doi:10.1002/tera.1420430306
46. Francisco I, Caramelo F, Fernandes MH, Vale F. Parental risk factors and child birth data in a matched year and sex group cleft population: A case-control

- study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(9). doi:10.3390/ijerph18094615
47. James O, Erinoso OA, Ogunlewe AO, Adeyemo WL, Ladeinde AL, Ogunlewe MO. Parental Age and the Risk of Cleft Lip and Palate in a Nigerian Population - A Case–Control Study. *Ann Maxillofac Surg*. 2020;10(2):429-433.
48. DeRoo LA, Gaudino JA, Edmonds LD. Orofacial cleft malformations: associations with maternal and infant characteristics in Washington State. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2003;67(9):637-642. doi:10.1002/bdra.10114
49. Balgir RS. Parental age and incidence of cleft lip and cleft palate anomalies. *Acta Anthropogenet*. 1984;8(3-4):231-235.
50. Cobourne MT. The complex genetics of cleft lip and palate. *Eur J Orthod*. 2004;26(1):7-16. doi:10.1093/ejo/26.1.7
51. Carlson JC, Nidey NL, Butali A, et al. Genome-wide interaction studies identify sex-specific risk alleles for nonsyndromic orofacial clefts. *Genet Epidemiol*. 2018;42(7):664-672. doi:10.1002/gepi.22158
52. Murray JC, Daack-Hirsch S, Buetow KH, et al. Clinical and epidemiologic studies of cleft lip and palate in the Philippines. *Cleft palate-craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc*. 1997;34(1):7-10. doi:10.1597/1545-1569_1997_034_0007_caesoc_2.3.co_2
53. Doray B, Badila-Timbolschi D, Schaefer E, et al. épidémiologie des fentes labio-palatines: Expérience du Registre de malformations congénitales d'Alsace entre 1995 et 2006. *Arch Pediatr*. 2012;19(10):1021-1029. doi:10.1016/j.arcped.2012.07.002
54. Hagberg C, Larson O, Milerad J. Incidence of cleft lip and palate and risks of additional malformations. *Cleft palate-craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc*. 1998;35(1):40-45. doi:10.1597/1545-1569_1998_035_0040_ioclapp_2.3.co_2
55. Sangwa CM, Mukuku O, Tshisuz C, et al. Fentes labiopalatines dans la province du Katanga en République Démocratique du Congo: Aspects

- épidémiologiques, anatomocliniques et thérapeutiques. *Pan Afr Med J.* 2014;17:1-7. doi:10.11604/pamj.2014.17.319.4268
56. Ching GHS, Chung CS. A genetic study of cleft lip and palate in dogs. *Surg Forum.* 1965;16:472-473.
57. Croen LA, Shaw GM, Wasserman CR, Tolarová MM. Racial and ethnic variations in the prevalence of orofacial clefts in California, 1983-1992. *Am J Med Genet.* 1998;79(1):42-47. doi:10.1002/(sici)1096-8628(19980827)79:1<42::aid-ajmg11>3.0.co;2-m
58. Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate. *Lancet.* 2009;374(9703):1773-1785. doi:10.1016/S0140-6736(09)60695-4
59. Varela R. Desarrollo, Innovación y Cultura Empresarial - Políticas para Pyme y Gestión de empresa familiar. *Desarro Innovación y Cult Empres.* 2011;3(3):203 p. doi:10.1038/nrg2933.Cleft
60. Wyszynski DF, Wu T. Prenatal and perinatal factors associated with isolated oral clefting. *Cleft palate-craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc.* 2002;39(3):370-375. doi:10.1597/1545-1569_2002_039_0370_papfaw_2.0.co_2
61. Martelli D, Machado R, Swerts M, Rodrigues L, Aquino S, Júnior H. Non syndromic cleft lip and palate: relationship between sex and clinical extension. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2012;78(5):116-120.
62. Gundlach KKH, Maus C. Epidemiological studies on the frequency of clefts in Europe and world-wide. *J cranio-maxillo-facial Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-Facial Surg.* 2006;34 Suppl 2:1-2. doi:10.1016/S1010-5182(06)60001-2
63. Allori AC, Mulliken JB, Meara JG, Shusterman S, Marcus JR. Classification of cleft lip/palate: Then and now. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2017;54(2):175-188. doi:10.1597/14-080
64. Setó-Salvia N, Stanier P. Genetics of cleft lip and/or cleft palate: Association with other common anomalies. *Eur J Med Genet.* 2014;57(8):381-393. doi:10.1016/j.ejmg.2014.04.003

65. Vig KWL, Mercado AM. Overview of orthodontic care for children with cleft lip and palate, 1915-2015. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2015;148(4):543-556. doi:10.1016/j.ajodo.2015.07.021
66. Lethaus B, Grau E, Kloss-brandstätter A, et al. Clinical Follow-Up in Orofacial Clefts — Why Multidisciplinary Care Is the Key. *J Clin Med*. 2021;10(842):1-9.
67. Evaluation F, Differences C. Parameters: For Evaluation and Treatment of Patients with Cleft Lip/Palate or Other Craniofacial Differences. *Cleft Palate-Craniofacial J*. 2018;55(1):141. doi:10.1177/1055665617739564
68. Arshad AI, Alam MK, Khamis MF. Assessment of complete unilateral cleft lip and palate patients: Determination of factors effecting dental arch relationships. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017;92:70-74. doi:10.1016/j.ijporl.2016.11.006
69. Arshad AI, Alam MK, Khamis MF. Assessment of complete unilateral cleft lip and palate treatment outcome using EUROCRAN index and associated factors. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017;100:91-95. doi:10.1016/j.ijporl.2017.06.025
70. Shetye PR, Evans CA. Midfacial Morphology in Adult Unoperated Complete Unilateral Cleft Lip and Palate Patients. *Angle Orthod*. 2006;76(5):810-816. doi:10.1043/0003-3219(2006)076[0810:MMIAUC]2.0.CO;2
71. Al-Gunaid T, Asahito T, Yamaki M, et al. Relapse tendency in maxillary arch width in unilateral cleft lip and palate patients with different maxillary arch forms. *Cleft Palate-Craniofacial J*. 2008;45(3):278-283. doi:10.1597/07-053
72. Sumardi S, Latief BS, Kuijpers-Jagtman AM, Ongkosuwito EM, Bronkhorst EM, Kuijpers MAR. Long-term follow-up of mandibular dental arch changes in patients with complete non-syndromic unilateral cleft lip, alveolus, and palate. *PeerJ*. 2021;9. doi:10.7717/peerj.12643
73. Marcusson A, Paulin G. Changes in occlusion and maxillary dental arch dimensions in adults with treated unilateral complete cleft lip and palate: a follow-up study. *Eur J Orthod*. 2004;26(4):385-390.
74. Vettore MV, Eugênia A, Campos S. Malocclusion characteristics of patients

- with cleft lip and / or palate. *Eur J Orthod.* 2011;33:311-317.
doi:10.1093/ejo/cjq078
75. Santiago, P. E., & Grayson BH. Role of the craniofacial orthodontist on the craniofacial and cleft lip and palate team. *Semin Orthod WB Saunders.* 2009;15(4):225-243.
76. Abuhijleh E, Aydemir H, Toygar-Memikoğlu U. Three-dimensional craniofacial morphology in unilateral cleft lip and palate. *J Oral Sci.* 2014;56(2):165-172.
doi:10.2334/josnurd.56.165
77. Al Jamal GA, Hazza'a AM, Rawashdeh MA. Prevalence of dental anomalies in a population of cleft lip and palate patients. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2010;47(4):413-420. doi:10.1597/08-275.1
78. Paranaíba LMR, Coletta RD, Swerts MSO, Quintino RP, De Barros LM, Martelli-Junior H. Prevalence of dental anomalies in patients with nonsyndromic cleft lip and/or palate in a Brazilian population. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2013;50(4):400-405. doi:10.1597/11-029
79. Sá J, Mariano LC, Canguçu D, et al. Dental Anomalies in a Brazilian Cleft Population. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2016;53(6):714-719. doi:10.1597/14-303
80. Nicholls W. Dental anomalies in children with cleft lip and palate in Western Australia. *Eur J Dent.* 2016;10(2):254-258. doi:10.4103/1305-7456.178317
81. Figueroa AA, Polley JW, Cohen M. Orthodontic management of the cleft lip and palate patient. *Clin Plast Surg.* 1993;20(4):733-753.
82. Sandy J, Davies A, Humphries K, Ireland T, Wren Y. Cleft lip and palate: Care configuration, national registration, and research strategies. *J World Fed Orthod.* 2020;9(3):S40-S44. doi:10.1016/j.ejwf.2020.09.003
83. Vlachos CC. Orthodontic treatment for the cleft palate patient. *Semin Orthod.* 1996;2(3):197-204.
84. Kuijpers-Jagtman AM. The orthodontist, an essential partner in CLP treatment. *B-ENT.* 2006;2 Suppl 4:57-62.

85. Semb G, Brattström V, Mølsted K, Prah Andersen B, Shaw WC. The Eurocleft Study: Intercenter Study of Treatment Outcome in Patients With Complete Cleft Lip and Palate. Part 1: Introduction and Treatment Experience. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2005;42(1):64-68. doi:10.1597/05-038.1
86. Shaw WC, Semb G, Nelson P, et al. The Eurocleft project 1996-2000: Overview. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2001;29(3):131-140. doi:10.1054/jcms.2001.0217
87. González Landa G, Sánchez-Ruiz I, Pérez González V, López Cedrún JL. [Results of a questionnaire on the treatment of cleft lip and palate in Spain]. *Cir Pediatr.* 1999;12(3):122-126.
88. Francisco I, Antonarakis GS, Caramelo F, Fernandes MH, Vale F. Cleft Orthodontic Care in Europe: A Cross-Sectional Survey. *Healthc.* 2022;10(8):1-13. doi:10.3390/healthcare10081555
89. Manna F, Pensiero S, Clarich G, Guarneri GF, Parodi PC. Cleft lip and palate: current status from the literature and our experience. *J Craniofac Surg.* 2009;20(5):1383-1387. doi:10.1097/SCS.0b013e3181b0daa3
90. Grayson BH, Santiago PE, Brecht LE, Cutting CB. Presurgical nasoalveolar molding in infants with cleft lip and palate. *Cleft palate-craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc.* 1999;36(6):486-498. doi:10.1597/1545-1569_1999_036_0486_pnmiiw_2.3.co_2
91. Grayson BH, Cutting CB. Presurgical nasoalveolar orthopedic molding in primary correction of the nose, lip, and alveolus of infants born with unilateral and bilateral clefts. *Cleft palate-craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc.* 2001;38(3):193-198. doi:10.1597/1545-1569_2001_038_0193_pnomip_2.0.co_2
92. Grayson BH, Garfinkle JS. Early cleft management: The case for nasoalveolar molding. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2014;145(2):134-142. doi:10.1016/j.ajodo.2013.11.011
93. Grayson BH, Maull D. Nasoalveolar molding for infants born with clefts of the lip, alveolus, and palate. *Clin Plast Surg.* 2004;31(2):149-158, vii.

doi:10.1016/S0094-1298(03)00140-8

94. Kinouchi N, Horiuchi S, Yasue A, et al. Effectiveness of presurgical nasoalveolar molding therapy on unilateral cleft lip nasal deformity. *Saudi Med J* 2018; 2018;39(2):169-178. doi:10.15537/smj.2018.2.21020
95. Shetty B, Somaiah S, Vijayanand K, Jacob J, Muddaiah S, Puthiyaveedu S. Evaluation of pre- and post-treatment changes in the alveolus of infants with cleft lip and palate using nasoalveolar molding. *APOS Trends Orthod.* 2016;3(4):110. doi:10.4103/2321-1407.117377
96. Murthy PS, Deshmukh S, Bhagyalakshmi A, Srilatha KT. Pre Surgical Nasoalveolar Molding: Changing Paradigms in Early Cleft Lip and Palate Rehabilitation. 2013;5(2):70-80.
97. Isogawa N, Ochiai S, Mito T, et al. Three-Dimensional Comparison in Palatal Forms Between Modified Presurgical Nasoalveolar Molding Plate and Hotz's Plate Applied to the Infants With Unilateral Cleft Lip and Palate. *Singapore Dent J.* 2010;31(1):36-42. doi:10.1016/S0377-5291(12)70008-1
98. Cerón-Zapata AM, López-Palacio AM, Rodríguez-Ardila MJ, Berrio-Gutiérrez LM, De Menezes M, Sforza C. 3D evaluation of maxillary arches in unilateral cleft lip and palate patients treated with nasoalveolar moulding vs. Hotz's plate. *J Oral Rehabil.* 2016;43(2):111-118. doi:10.1111/joor.12350
99. Fuchigami T, Kimura N, Tezuka M, et al. Comparison of short-term effects of presurgical nasoalveolar molding and Hotz's plate on maxillary arch form in unilateral cleft lip and palate. *J Oral Maxillofac Surgery, Med Pathol.* 2019;31(1):25-30. doi:https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2018.08.008
100. Chan KT, Hayes C, Shusterman S, Mulliken JB, Will LA. The effects of active infant orthopedics on occlusal relationships in unilateral complete cleft lip and palate. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2003;40(5):511-517. doi:10.1597/1545-1569(2003)040<0511:TEOAI0>2.0.CO;2
101. Cruz C. Presurgical Orthopedics Appliance: The Latham Technique. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2016;28(2):161-168. doi:10.1016/j.coms.2016.01.004

102. Allareddy V, Shusterman S. D e n t o f a c i a l O r t h o p e d i c s f o r t h e C l e f t P a t i e n t The Latham Approach Cleft lip Latham appliance Lip repair Infant orthopedic treatment. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am.* 2020;32:187-196.
103. Vinson L. The Effect of DynaCleft® on Cleft Width in Unilateral Cleft Lip and Palate Patients. *J Clin Pediatr Dent.* 2017;41(6):442-445. doi:10.17796/1053-4628-41.6.4
104. Monasterio L, Ford A, Guti C, Tastets E. Comparative Study of Nasoalveolar Molding Methods : Nasal Elevator Plus DynaCleft t Versus NAM-Grayson in Patients With Complete Unilateral Cleft Lip and Palate. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2013;50(5):548-554. doi:10.1597/11-245
105. Abhinav BA, Batra P, Sood SC, Sharma K, Srivastava A, Raghavan S. Comparative Study of Presurgical Infant Orthopedics by Modified Grayson Method and Dynacleft With Nasal Elevators in Patients With Unilateral Cleft Lip and Palate — A Clinical Prospective Study. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2021;58(2):189-201. doi:10.1177/1055665620948630
106. Abd El-Ghafour M, Aboulhassan MA, El-Beialy AR, et al. Is Taping Alone an Efficient Presurgical Infant Orthopedic Approach in Infants With Unilateral Cleft Lip and Palate? A Randomized Controlled Trial. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2020;57(12):1382-1391. doi:10.1177/1055665620944757
107. Abd El-Ghafour M, Aboulhassan MA, El-Beialy AR, et al. Does Presurgical Taping Change Nose and Lip Aesthetics in Infants with Unilateral Cleft Lip and Palate? A Randomized Controlled Trial. *Plast Reconstr Surg.* 2022;150(6):1300E-1313E. doi:10.1097/PRS.0000000000009738
108. Anjali S, Seema T, Parul S, Vijay K, Diwana AR. A Comparative Evaluation of Efficacy and Efficiency of Grayson’s Presurgical Nasoalveolar Molding Technique in Patients with Complete Unilateral Cleft Lip and Palate with Those Treated with Figueroa’s Modified Technique. *Contemp Clin Dent.* 2018;8(September):11-19.
109. Koya S, Shetty S, Husain A, Khader M. Presurgical Nasoalveolar Molding Therapy Using Figueroa’s NAM Technique in Unilateral Cleft Lip and Palate

- Patients: A Preliminary Study. *J Clin Pediatr Dent.* 2016;40(5):410-416.
doi:10.17796/1053-4628-40.5.410
110. Bajaj A, Rao KS, Sharma SM, Shetty V. Modified Presurgical Nasoalveolar Molding in the Infants with Complete Unilateral Cleft Lip and Palate: A Stepwise Approach. *J Maxillofac Oral Surg.* 2011;10(3):275-280.
doi:10.1007/s12663-011-0232-y
111. Thakur S, Jishad C, Singhal P, Chauhan D. Comparative clinical evaluation of modified and conventional Grayson's presurgical nasoalveolar molding technique in infants with complete unilateral cleft lip and palate. *Dent Res J (Isfahan).* 2021;18(1). doi:10.4103/1735-3327.324027
112. Carter CB, Gallardo FF, Colburn HE, Schlieder DW. Novel Digital Workflow for Nasoalveolar Molding and Postoperative Nasal Stent for Infants With Cleft Lip and Palate. *Cleft Palate Craniofacial J.* 2023;60(9):1176-1181.
doi:10.1177/10556656221095393
113. Shen C, Yao CA, Magee W 3rd, Chai G, Zhang Y. Presurgical nasoalveolar molding for cleft lip and palate: the application of digitally designed molds. *Plast Reconstr Surg.* 2015;135(6):1007e-1015e.
doi:10.1097/PRS.0000000000001286
114. Al Khateeb KA, Fotouh MA, Abdelsayed F, Fahim F. Short-Term Efficacy of Presurgical Vacuum Formed Nasoalveolar Molding Aligners on Nose, Lip, and Maxillary Arch Morphology in Infants With Unilateral Cleft Lip and Palate: A Prospective Clinical Trial. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2021;58(7):815-823.
doi:10.1177/1055665620966189
115. Gong X, Dang R, Xu T, Yu Q, Zheng J. Full Digital Workflow of Nasoalveolar Molding Treatment in Infants With Cleft Lip and Palate. *J Craniofac Surg.* 2020;31(2):367-371. doi:10.1097/SCS.00000000000006258
116. Peanchitlertkajorn S, Mercado A, Daskalogiannakis J, et al. An intercenter comparison of dental arch relationships and craniofacial form including a center using nasoalveolar molding. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2018;55(6):821-829. doi:10.1597/16-018

117. Akarsu-Guven B, Arisan A, Ozgur F, Aksu M. Influence of nasoalveolar molding on skeletal development in patients with unilateral cleft lip and palate at 5 years of age. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2018;153(4):489-495. doi:10.1016/j.ajodo.2017.08.012
118. Kornbluth M, Campbell RE, Daskalogiannakis J, et al. Active presurgical infant orthopedics for unilateral cleft lip and palate: Intercenter outcome comparison of Latham, modified McNeil, and nasoalveolar molding. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2018;55(5):648-649. doi:10.1177/1055665618757367
119. Rubin MS, Clouston SAP, Esenlik E, Shetye PR, Flores RL, Grayson BH. Midface Growth in Patients With Unilateral Cleft Lip and Palate Treated With a Nasoalveolar Molding Protocol. *J Craniofac Surg.* 2019;30(6):1640-1643. doi:10.1097/SCS.0000000000005356
120. Matsuo K, Hirose T. Preoperative non-surgical over-correction of cleft lip nasal deformity. *Br J Plast Surg.* 1991;44(1):5-11. doi:10.1016/0007-1226(91)90168-J
121. Sischo L, Chan J, Stein M, Smith C, Aalst J, Broder H. Nasoalveolar Molding: Prevalence of Cleft Centers Offering NAM and Who Seeks It. *Cleft Palate Craniofac J.* 2012;49(3):270-275. doi:10.1597/11-053.Nasoalveolar
122. Gomez DF, Donohue ST, Figueroa AA, Polley JW. Nasal Changes After Presurgical Nasoalveolar Molding (PNAM) in the Unilateral Cleft Lip Nose. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2012;49(6):689-700. doi:10.1597/11-007
123. Zuhaib M, Bonanthaya K, Parmar R, Shetty PN, Sharma P. and palate. *Presurgical nasoalveolar Mould unilateral cleft lip palate Mohammed.* 2016;49(1):42-52. doi:10.4103/0970-0358.182235
124. Nazarian Mobin SS, Karatsonyi A, Vidar EN, et al. Is presurgical nasoalveolar molding therapy more effective in unilateral or bilateral cleft lip-cleft palate patients? *Plast Reconstr Surg.* 2011;127(3):1263-1269. doi:10.1097/PRS.0b013e318205f3ac
125. Thakur S, Jishad C, Thakur NS, Deep A. Changes in nasal symmetry after presurgical nasoalveolar molding in infants treated with complete unilateral

- cleft lip and palate : A follow - up study. *Dent Res J (Isfahan)*. 2022;19(95):1-6.
126. Chang L, Huang Q, Ren Z, et al. Influence of presurgical nasoalveolar molding (PNAM) treatment in maxillary dental arch width and nasolabial symmetry in patients with unilateral complete cleft lip and palate. *J Clin Pediatr Dent*. 2023;47(6):155-162. doi:10.22514/jocpd.2023.090
127. Biology O, Uni- D, Anomalies RC. A Randomized Prospective Clinical Trial of the Effect of Infant Orthopedics in Unilateral Cleft Lip and Palate : Prevention of Collapse of the Alveolar Segments (Dutchcleft). *Cleft Palate–Craniofacial J*. 2003;40(4):337-342.
128. Bongaarts CAM, Hof MA Van, Ph D, Prahlandersen B, Ph D, Dirks I V. Infant Orthopedics Has No Effect on Maxillary Arch Dimensions in the Deciduous Dentition of Children With Complete Unilateral Cleft Lip and Palate (Dutchcleft). *Cleft Palate–Craniofacial J*. 2006;43(6):665-672.
129. Noverraz RLM, Disse MA, Ongkosuwito EM. Transverse dental arch relationship at 9 and 12 years in children with unilateral cleft lip and palate treated with infant orthopedics : a randomized clinical trial (DUTCHCLEFT). *Clin Oral Invest*. 2015;19:2255-2265. doi:10.1007/s00784-015-1451-2
130. Prah C, Kuijpers-Jagtman A, Hof M, Prahlandersen B. Infant Orthopedics in UCLP : Effect on Feeding , Weight , and Length : A Randomized Clinical Trial (Dutchcleft). *Cleft Palate-Craniofacial J*. 2005;42(2):171-177.
131. Uzel A, Ph D, Alparslan ZN, Ph D. Long-Term Effects of Presurgical Infant Orthopedics in Patients With Cleft Lip and Palate: A Systematic Review. *Cleft Palate-Craniofacial J* . 2011;48(5):586-595. doi:10.1597/10-008
132. Adali N, Mars M, Petrie A, Noar J, Sommerlad B. Presurgical orthopedics has no effect on archform in unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate-Craniofacial J*. 2012;49(1):5-13. doi:10.1597/11-030
133. Davidoff F, Haynes B, Sackett D, Smith R. Evidence based medicine. *Bmj*. 1995;310:1085. doi:10.1136/bmj.310.6987.1085
134. Yuxiang Z, Wanshan L, Yuanguai L, Mengwei C, Lishu L. Effective evaluation of presurgical nasoalveolar molding devices in the treatment of complete

- unilateral cleft lip and palate patients. *J Estomatol da China Ocident.* 2014;32(2):145-149. doi:10.7518/hxkq.2014.02.009
135. Zarean P, Zarean P, Thieringer FM, et al. A Point-of-Care Digital Workflow for 3D Printed Passive Presurgical Orthopedic Plates in Cleft Care. *Children.* 2022;9(8):1-12. doi:10.3390/children9081261
136. Millard DR. The evolution in Cleft Craft: The Evolution of its Surgery. In: *1st Ed. Boston, Mass: Little Brown and Co.;* ; 1976:77-121.
137. Yang S, Stelnicki EJ, Lee MN. Use of nasoalveolar molding appliance to direct growth in newborn patient with complete unilateral cleft lip and palate. *Pediatr Dent.* 2003;25(3):253-256.
138. TENNISON CW. The repair of the unilateral cleft lip by the stencil method. *Plast Reconstr Surg (1946).* 1952;9(2):115-120. doi:10.1097/00006534-195202000-00005
139. Furnas DW. Straight-line closure: a preliminary to Millard closure in unilateral cleft lips (with a history of the straight-line closure, including the Mirault misunderstanding). *Clin Plast Surg.* 1984;11(4):701-737.
140. Goldwyn RM. Simon P. Hullihen: pioneer oral and plastic surgeon. *Plast Reconstr Surg.* 1973;52(3):250-257. doi:10.1097/00006534-197309000-00005
141. McNEIL CK. Orthodontic procedures in the treatment of congenital cleft palate. *Dent Rec (London).* 1950;70(5):126-132.
142. Georgiade NG, Latham RA. Maxillary arch alignment in the bilateral cleft lip and palate infant, using pinned coaxial screw appliance. *Plast Reconstr Surg.* 1975;56(1):52-60. doi:10.1097/00006534-197507000-00011
143. Latham RA, Kusy RP, Georgiade NG. An extraorally activated expansion appliance for cleft palate infants. *Cleft Palate J.* 1976;13:253-261.
144. Carter CB, Gallardo FF, Colburn HE, Schlieder DW. Novel Digital Workflow for Nasoalveolar Molding and Postoperative Nasal Stent for Infants With Cleft Lip and Palate. *Cleft Palate-Craniofacial J.* Published online 2022:1-6.

doi:10.1177/10556656221095393

145. Yu Q, Gong X, Shen G. CAD presurgical nasoalveolar molding effects on the maxillary morphology in infants with UCLP. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;116(4):418-426. doi:10.1016/j.oooo.2013.06.032
146. Ritschl LM, Heinrich V, Grill FD, et al. Stress Distribution Patterns within Viscero- and Neurocranium during Nasoalveolar Molding: A Finite Element Analysis. *Plast Reconstr Surg - Glob Open.* 2018;6(7):1-7. doi:10.1097/GOX.0000000000001832
147. Grill FD, Ritschl LM, Bauer FX, et al. A semi-automated virtual workflow solution for the design and production of intraoral molding plates using additive manufacturing: the first clinical results of a pilot-study. *Sci Rep.* 2018;8(1):4-11. doi:10.1038/s41598-018-29959-6
148. Koya S. Nasoalveolar Molding- Graysons Technique. *Mod Res Dent.* 2017;1(3):1-5. doi:10.31031/mrd.2017.01.000511
149. Vale F, Conceição V, Guimarães A, Pedroso A, Francisco I. Ortopedia pré-cirúrgica em doentes com fenda lábio-palatina: Casos clínicos. *Rev Port Estomatol Med Dentária e Cir Maxilofac.* 2020;61. doi:10.24873/j.rpemd.2020.11.718
150. Bhuskute AA, Tollefson TT. Cleft Lip Repair, Nasoalveolar Molding, and Primary Cleft Rhinoplasty. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2016;24(4):453-466. doi:10.1016/j.fsc.2016.06.015
151. Goudy SL, Tollefson TTTA-TT-. *Complete Cleft Care : Cleft and Velopharyngeal Insufficiency Treatment in Children.* 1st ed. St. Thieme; 2015. www.thieme.com
152. Alkhames HM, Kodali MVRM, Nasir EF, Hassan M, Kodali US. Presurgical Nasoalveolar Molding-Efficacy and Biomechanics in Management of Cleft Lip and Palate: A Review of the Literature. *Eur J Gen Dent.* 2023;12(1):7-13. doi:10.1055/s-0042-1760447
153. Liou EJW, Subramanian M, Chen PKT, Huang CS. The progressive changes of nasal symmetry and growth after nasoalveolar molding: A three-year follow-up study. *Plast Reconstr Surg.* 2004;114(4):858-864.

doi:10.1097/01.PRS.0000133027.04252.7A

154. Retnakumari N, Divya S, Meenakumari S, Ajith PS. Nasoalveolar molding treatment in presurgical infant orthopedics in cleft lip and cleft palate patients. *Nasoalveolar molding Treat presurgical infant Orthop cleft lip cleft palate patients*. 2014;2(1):36-47. doi:10.4103/2321-4848.133804
155. Garcés Alvear GA, Moreno Soza MIB, Ormeño Quintana ADP, Gutiérrez Melis CMA. Complications During Grayson Presurgical Nasoalveolar Molding Method in Nonsyndromic Infants With Complete Unilateral Cleft Lip and Palate. *J Craniofac Surg*. 2021;32(6):2159-2162. doi:10.1097/SCS.00000000000007532
156. Levy-Bercowski D, Abreu A, DeLeon E, et al. Complications and solutions in presurgical nasoalveolar molding therapy. *Cleft palate-craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc*. 2009;46(5):521-528. doi:10.1597/07-236.1
157. Sarin SP, Parkhedkar RD, Deshpande SS, Patil PG, Kothe S. Presurgical nasoalveolar moulding for a unilateral midfacial cleft: A case report. *J Indian Prosthodont Soc*. 2010;10(1):67-70. doi:10.1007/s13191-010-0013-1
158. Yang JY, Cho AY CJ. Correction of unilateral cleft lip using surgeon-made nasoalveolar molding device. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg*. 2004;31:1-8.
159. Pai BC-J, Ko EW-C, Huang C-S, Liou EJ-W. Symmetry of the nose after presurgical nasoalveolar molding in infants with unilateral cleft lip and palate: a preliminary study. *Cleft palate-craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc*. 2005;42(6):658-663. doi:10.1597/04-126.1
160. Levy-Bercowski D, Abreu A, DeLeon E, et al. Complications and solutions in presurgical nasoalveolar molding therapy. *Cleft Palate-Craniofacial J*. 2009;46(5):521-528. doi:10.1597/07-236.1
161. Singla S, Kaur M. Cleft palate habilitation. *Indian J Pediatr*. 2008;75(7):703-708. doi:10.1007/s12098-008-0133-3
162. Dean RA, Wainwright DJ, Doringo IL, Teichgraeber JF, Greives MR. Assessing burden of care in the patient with cleft lip and palate: Factors influencing

- completion and noncompletion of nasoalveolar molding. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2019;56(6):759-765. doi:10.1177/1055665618811526
163. Rau A, Ritschl LM, Mücke T, Wolff KD, Loeffelbein DJ. Nasoalveolar molding in cleft care - Experience in 40 patients from a single centre in Germany. *PLoS One.* 2015;10(3):1-10. doi:10.1371/journal.pone.0118103
164. Valente A et al. Características dos pacientes submetidos a cirurgias Corretivas primárias de fissuras labiopalatinas. *Rev HCPA.* 2013;33(1):32-39. <http://seer.ufrgs.br/hcpa>
165. Neto S. Recolha e interpretação de dados em fendas orofaciais. Published online 2022. https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/42763/1/Neto_Sabina_Han_Kim.pdf
166. Yamada T, Mori Y, Mishima K, Sugahara T. Nasolabial and alveolar morphology following presurgical orthopaedic treatment in complete unilateral clefts of lip, alveolus and palate. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2003;31(6):343-347. doi:10.1016/j.jcms.2003.07.004
167. Schwenzer-Zimmerer K, Chaitidis D, Boerner I, et al. Systematic contact-free 3D topometry of the soft tissue profile in cleft lips. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2008;45(6):607-613. doi:10.1597/07-116.1
168. Hoefert CS, Bacher M, Herberts T, et al. Implementierung eines überlagerungs-Und auswertungsmodells zur 3D sagittalen analyse von therapiebedingten fazialen weichgewebeveränderungen: Eine pilotstudie. *J Orofac Orthop.* 2010;71(3):221-234. doi:10.1007/s00056-010-9932-z
169. Bugaighis I, Mattick CR, Tiddeman B, Hobson R. 3D asymmetry of operated children with oral clefts. *Orthod Craniofacial Res.* 2014;17(1):27-37. doi:10.1111/ocr.12026
170. Devlin MF, Ray A, Raine P, Bowman A, Ayoub AF. Facial symmetry in unilateral cleft lip and palate following alar base augmentation with bone graft: A three-dimensional assessment. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2007;44(4):391-395. doi:10.1597/06-179.1

171. van Loon B, Maal TJ, Plooij JM, et al. 3D Stereophotogrammetric assessment of pre- and postoperative volumetric changes in the cleft lip and palate nose. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010;39(6):534-540. doi:10.1016/j.ijom.2010.03.022
172. Sforza C, De Menezes M, Bresciani E, et al. Evaluation of a 3D stereophotogrammetric technique to measure the stone casts of patients with unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate-Craniofacial J*. 2012;49(4):477-483. doi:10.1597/10-207
173. Brons S, van Beusichem ME, Bronkhorst EM, et al. Methods to quantify soft-tissue based facial growth and treatment outcomes in children: A systematic review. *PLoS One*. 2012;7(8):1-10. doi:10.1371/journal.pone.0041898
174. Gattani S, Ju X, Gillgrass T, Bell A, Ayoub A. An Innovative Assessment of the Dynamics of Facial Movements in Surgically Managed Unilateral Cleft Lip and Palate Using 4D Imaging. *Cleft Palate-Craniofacial J*. 2020;57(9):1125-1133. doi:10.1177/1055665620924871
175. Hallac RR, Feng J, Kane AA, Seaward JR. Dynamic facial asymmetry in patients with repaired cleft lip using 4D imaging (video stereophotogrammetry). *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 2017;45(1):8-12. doi:10.1016/j.jcms.2016.11.005
176. Trotman C-A. Faces in 4 dimensions: Why do we care, and why the fourth dimension? *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2011;140(6):895-899. doi:10.1016/j.ajodo.2011.07.014.Faces
177. Trotman C-A, Faraway JJ, Philips C. Visual and Statistical Modeling of Facial Movement in Patients With Cleft Lip and Palate. *Cleft Palate Craniofac J* 2005. 2005;42(3):245-254. doi:10.1597/04-010.1.Visual
178. Trotman C-A, Faraway JJ, Losken W, Van Aalst J. Functional Outcomes of Cleft Lip Surgery. Part II: Quantification of Nasolabial Movement. *Cleft PalateCraniofacial J*. 2007;44(6):607-616. doi:10.1597/06-125.1.Functional
179. Moher D, Tetzlaff J, Tricco AC, Sampson M, Altman DG. Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews. *PLoS Med*. 2007;4(3):447-455. doi:10.1371/journal.pmed.0040078
180. Paez A. Gray literature: An important resource in systematic reviews. *J Evid*

Based Med. 2017;10(3):233-240. doi:10.1111/jebm.12266

181. Kamioka H. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (prisma-p) 2015 statement. *Japanese Pharmacol Ther.* 2019;47(8):1177-1185.
182. Chaudhari PK, Dhingra K, Dhillon H, et al. Efficacy of digital nasoalveolar molding in reducing severity of cleft lip or palate malformation in infants: A systematic review protocol. *JBI Evid Synth.* 2022;20(7):1791-1798. doi:10.11124/JBIES-21-00345
183. Saad MS, Fata M, Farouk A, et al. Early Progressive Maxillary Changes with Nasoalveolar Molding: Randomized Controlled Clinical Trial. *JDR Clin Transl Res.* 2020;5(4):319-331. doi:10.1177/2380084419887336
184. Shetty V, Agrawal RK, Sailer HF. Long-term effect of presurgical nasoalveolar molding on growth of maxillary arch in unilateral cleft lip and palate: randomized controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017;46(8):977-987. doi:10.1016/j.ijom.2017.03.006
185. Lautner N, Raith S, Ooms M, Peters F, Hölzle F, Modabber A. Three-dimensional evaluation of the effect of nasoalveolar molding on the volume of the alveolar gap in unilateral clefts. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2020;48(2):141-147. doi:10.1016/j.jcms.2019.12.012
186. Ocak I, Akarsu-Guven B, Karakaya J, Ozgur F, Aksu M. Effects of Nasoalveolar Molding on Maxillary Arch Dimensions and Malocclusion Characteristics of Deciduous Dentition Patients with Cleft Lip and Palate. *Int J Paediatr Dent.* 2023;(March):1-8. doi:10.1111/ipd.13102
187. Clark SL, Teichgraeber JF, Fleshman RG, et al. Long-term treatment outcome of presurgical nasoalveolar molding in patients with unilateral cleft lip and palate. *J Craniofac Surg.* 2011;22(1):333-336. doi:10.1097/SCS.0b013e318200d874
188. El-Bestar M, Aboulhassan M, Fahmy N, El-Antably A. Evaluation of preoperative naso-alveolar molding in correction of unilateral complete cleft lip and palate associated with nasal deformity. *Pan Arab J Rhinol.*

2021;11(2):110-117. doi:10.4103/pajr.pajr_11_21

189. Liang Z, Yao J, Chen PKT, Zheng C, Yang J. Effect of Presurgical Nasoalveolar Molding on Nasal Symmetry in Unilateral Complete Cleft Lip/Palate Patients After Primary Cheiloplasty Without Concomitant Nasal Cartilage Dissection: Early Childhood Evaluation. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2018;55(7):935-940. doi:10.1597/14-296
190. Yin J, Zhang S, Huang N, Shi B, Zheng Q, Yang C. Short-term surgical outcomes in patients with unilateral complete cleft lip and palate after presurgical nasoalveolar molding therapy: A three-dimensional anthropometric study. *Front Pediatr.* 2022;10:1-5. doi:10.3389/fped.2022.1101184
191. Nayak T, Bonanthaya K, Parmar R, Shetty PN. Long-term comparison of the aesthetic outcomes between nasoalveolar molding- And non-nasoalveolar molding-treated patients with unilateral cleft lip and palate. *Plast Reconstr Surg.* 2021;148:775E-784E. doi:10.1097/PRS.00000000000008463
192. Chang CS, Por YC, Liou EJW, Chang CJ, Chen PKT, Noordhoff MS. Long-term comparison of four techniques for obtaining nasal symmetry in unilateral complete cleft lip patients: A single surgeon's experience. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(4):1276-1284. doi:10.1097/PRS.0b013e3181ec21e4
193. Mishra B, Singh AK, Zaidi J, Singh GK, Agrawal R, Kumar V. Presurgical nasoalveolar molding for correction of cleft lip nasal deformity: experience from northern India. *J Plast Surg.* 2010;10:443-457.
194. Maliha SG, Kantar RS, Gonchar MN, et al. The Effects of Nasoalveolar Molding on Nasal Proportions at the Time of Nasal Maturity. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2021;58(3):284-289. doi:10.1177/1055665620950139
195. AlHayyan WA, Pani SC, AlJohar AJ, AlQatami FM. The Effects of Presurgical Nasoalveolar Molding on the Midface Symmetry of Children with Unilateral Cleft Lip and Palate: A Long-term Follow-up Study. *Plast Reconstr Surg - Glob Open.* 2018;6(7):1-5. doi:10.1097/GOX.0000000000001764
196. Wolff KD, Grill FD, Ritschl LM. Comparative photographic, retrospective analysis of nonsyndromic cleft noses treated with or without NAM. *Plast*

Reconstr Surg - Glob Open. Published online 2020:1-8.
doi:10.1097/GOX.0000000000003045

197. Nojima K, McLaughlin RP, Isshiki Y, Sinclair PM. A Comparative Study of Caucasian and Japanese Mandibular Clinical Arch Forms. *Angle Orthod.* 2001;71(3):195-200.
198. Garrahy A, Millett DT, Ayoub AF. Early assessment of dental arch development in repaired unilateral cleft lip and unilateral cleft lip and palate versus controls. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2005;42(4):385-391. doi:10.1597/03-159.1
199. Higgins JP, Savović J, Page MJ, Sterne JAC. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2). *Cochrane Collab.* Published online 2019:1-24.
200. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods.* 2021;12(1):55-61. doi:10.1002/jrsm.1411
201. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:4-10. doi:10.1136/bmj.i4919
202. Fernandes S, Carneiro A. Cardiologia Baseada na Evidência - Tipos de Estudos Clínicos. II. Estudos de Coorte. *Rev Port Cardiol.* 2005;24(9):1151-1158.
203. Escosteguy CC. Tópicos Metodológicos e Estatísticos em Ensaio Clínicos Controlados Randomizados. *Arq Bras Cardiol.* 1999;72(nº 2):139-143.
204. Klein V. *ENTRE SUJEITOS E OBJETOS: Um Estudo Sociotécnico Sobre a Pesquisa Com Humanos Em Ensaio Clínicos.*; 2021.
205. Darski C, Kuhl C, Capp E, et al. *Epidemiologia Aplicada Básica.* (Edison Capp e Otto Henrique Nienov, ed.); 2021.
206. Hood CA, Hosey MT, Bock M, White J, Ray A, Ayoub AF. Facial Characterization of Infants with Cleft Lip and Palate Using a Three-Dimensional Capture Technique. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2004;41(1):27-35. doi:10.1597/02-143
207. Nakamura N, Suzuki A, Takahashi H, Honda Y, Sasaguri M, Ohishi M. A

- longitudinal study on influence of primary facial deformities on maxillofacial growth in patients with cleft lip and palate. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2005;42(6):633-640. doi:10.1597/03-151.1
208. Peltomäki T, Vendittelli BL, Grayson BH, Cutting CB, Brecht LE. Associations between severity of clefting and maxillary growth in patients with unilateral cleft lip and palate treated with infant orthopedics. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2001;38(6):582-586. doi:10.1597/1545-1569(2001)038<0582:ABSOCA>2.0.CO;2
209. Liao YF, Prasad NKK, Chiu YT, Yun C, Chen PKT. Cleft size at the time of palate repair in complete unilateral cleft lip and palate as an indicator of maxillary growth. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010;39(10):956-961. doi:10.1016/j.ijom.2010.01.024
210. Suzuki A, Mukai Y, Ohishi M, Miyanoshita Y, Tashiro H. Relationship between cleft severity and dentocraniofacial morphology in Japanese subjects with isolated cleft palate and complete unilateral cleft lip and palate. *Cleft palate-craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc.* 1993;30(2):175-181. doi:10.1597/1545-1569_1993_030_0175_rbc sad_2.3.co_2
211. Cuschieri S. The CONSORT statement. *Saudi J Anaesth.* 2019;13(5):S27-S30. doi:10.4103/sja.SJA_559_18
212. Gupta KK, Attri JP, Singh A, Kaur H, Kaur G. Basic concepts for sample size calculation: Critical step for any clinical trials! *Saudi J Anaesth.* 2016;10(3):328-331. doi:10.4103/1658-354X.174918
213. Nayak BK. Understanding the relevance of sample size calculation. *Indian J Ophthalmol.* 2010;58(6):469-470. doi:10.4103/0301-4738.71673
214. Kjaergard LL, Villumsen J, Gluud C. Reported methodologic quality and discrepancies between large and small randomized trials in meta-analyses. *Ann Intern Med.* 2001;135(11):982-989. doi:10.7326/0003-4819-135-11-200112040-00010
215. Ladeira PRS de, Bastos EO, Vanini JV, Alonso N. Uso da estereofotogrametria nas deformidades craniofaciais: revisão sistemática. *Rev Bras Cir Plástica.*

2013;28(1):147-155. doi:10.1590/s1983-51752013000100025

216. Nedel WL, Da Silveira F. Different research designs and their characteristics in intensive care. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016;28(3):256-260. doi:10.5935/0103-507X.20160050

Anexos

Anexo 1. Tabelas de análise do risco de viés

		Saad et al. (2020)	
Domínios RoB 2.0	Principais subdomínios RoB 2.0	Julgamento Viés	Apoio ao julgamento - resposta às principais perguntas norteadoras de avaliação do risco de viés
1. Randomização	1.1. Houve alocação randómica dos pacientes?	SIM	Os participantes foram alocados aleatoriamente no grupo de intervenção NAM e no grupo controlo sem intervenção através de um método de ocultação de envelope fechado.
	1.2. Houve sigilo na sequência de alocação?		
	1.3. As Características basais dos grupos são idênticas?	SIM	As características basais ao nível da gravidade da fenda são semelhantes e a quantidade de participantes pertencentes ao dois grupos é a mesma – N NAM = 20 e N Sem NAM = 20.
2. Desvio das intenções pretendidas	2.1. Houve cegamento do paciente/cuidador?	NÃO	Dada a natureza da intervenção não é possível cegar o cuidador porque o tratamento com NAM depende da própria colaboração dos pais ou cuidadores. Da mesma forma, o cegamento dos pacientes não é viável (intervenção clínica perceptível).
	2.2. Há desvio do protocolo inicial estipulado?	PROVAVELMENTE SIM	Não existiram desvios. No seu estudo, os autores cumpriram com o que se propuseram a fazer inicialmente. O estudo está de acordo com o protocolo previamente elaborado.
	2.3. Foi realizada uma análise por intenção de tratar?	NÃO	Não foi possível os autores seguirem totalmente a máxima “Uma vez randomizado, sempre analisado”. Com efeito, dos 50 pacientes randomizados para cada um dos grupos (25 em cada grupo), apenas 40 pacientes continuaram com o tratamento e apenas esses pacientes que cumpriram todo o protocolo foram analisados.
3. Dados perdidos ou faltantes	3.1. Existiram perda de participantes? 3.2. Se houve perdas, essas afetam o desfecho?	3.1.SIM 3.2. PROVAVELMENTE NÃO	Segundo o protocolo inicial Consort, foram alocados aleatoriamente 50 pacientes em 2 grupos com 25 cada. No total, houve perda de 10 pacientes (5 por cada grupo). As razões das desistências foram a não colaboração e a não concordância dos cuidadores e o facto dos bebés serem hospitalizados muitas vezes durante o período de avaliação. Apesar disto, as perdas de participantes não afetaram os desfechos, sendo que os desvios/perdas foram balanceados entre os grupos.
	3.3. Foi realizado algum método que visa corrigir o viés das perdas ou análise de sensibilidade?	SIM	Os autores realizaram uma análise/teste de poder através do <i>software G*Power</i> e verificaram que o tamanho amostral mínimo necessário foi calculado em 12 participantes por grupo – permitindo uma taxa de abandono de 20%, pois a amostra total necessária foi determinada em 15 pacientes.

Fonte: De autoria própria

		Saad et al. (2020)	
Domínios RoB 2.0	Subdomínios RoB 2.0	Julgamento Viés	Apoio ao julgamento - resposta às principais perguntas norteadoras de avaliação do risco de viés
4. Mensuração do desfecho	4.1. Qual foi o método para medir o desfecho? Foi o mais indicado?	PROVAVELMENTE SIM	“Os modelos 3D foram construídos para os moldes com uma máquina de varredura a laser (3shape) e foram submetidos à análise CAD com software 3D. Após a varredura a laser, os planos de base de referência foram definidos pelo STL 3-matic.” A avaliação tridimensional é considerada um dos métodos mais precisos de avaliação.
	4.2. O <i>follow-up</i> entre os grupos é semelhante?	SIM	Para o grupo de estudo, o <i>follow-up</i> ocorreu apenas durante 6 semanas após o início da intervenção com NAM– este RCT concentrou-se apenas no efeito direto do NAM e limitou-se ao período de terapia NAM antes da introdução de outras intervenções que podem afetar as alterações maxilares progressivas. O mesmo tempo de <i>follow-up</i> foi aplicado ao grupo controlo.
	4.3. Os avaliadores foram cegos para a avaliação do desfecho?	SIM	“Um total de 120 moldes de gesso foram digitalizados. Os arquivos STL correspondentes foram numerados de 1 a 120 e alistados aleatoriamente por número para serem enviados ao avaliador num arquivo oculto sem o nome das crianças. Os números foram salvos com os seus nomes correspondentes.”
5. Seleção do resultado reportado	5.1. A análise dos dados está de acordo com o programado no protocolo?	SIM	A análise de dados segue o que foi programado no protocolo inicial Consort (dentro das condições possíveis associadas a esta intervenção).
	5.2. Nas medidas do desfecho foi utilizado apenas um método de medida? 5.3. O método de medição foi o mesmo para os diferentes grupos?	5.2. SIM 5.3. SIM	Para as medidas de desfecho foi utilizado apenas um método de medida igual em ambos os grupos – análise tridimensional com software 3D.
	5.4. Foram utilizadas uma ou mais análises estatísticas? Se sim, os testes estatísticos foram os mais corretos?	PROVAVELMENTE SIM	Foram utilizadas várias análises estatísticas. Os testes kolmogorov-Smirnov, Shapiro e D'Agostino foram utilizados para verificar a normalidade da distribuição das variáveis. Comparações entre grupos para variáveis categóricas foram avaliadas com o teste qui-quadrado. O teste t de Student foi utilizado para comparação entre os grupos quanto à distribuição normal das variáveis quantitativas, enquanto a análise de variância com medidas repetidas e teste post hoc (diferença mínima significativa) foi realizada para comparação entre os grupos. A significância dos resultados obtidos foi julgada ao nível de 5%.

			Shetty et al. (2020)
Domínios RoB 2.0	Principais subdomínios RoB 2.0	Julgamento Viés	Apoio ao julgamento - resposta às principais perguntas norteadoras de avaliação do risco de viés
1. Randomização	1.1. Houve alocação randômica dos pacientes?	NÃO HÁ INFORMAÇÃO	Incerto. Os autores não referem que foi realizada a randomização dos participantes nos respetivos grupos NAM e Sem NAM, assim como nos diferentes subgrupos. As características basais, ao nível da gravidade da fenda, são semelhantes e a quantidade de participantes pertencentes ao dois grupos e 6 subgrupos é a mesma - N NAM = 60 (subgrupo I=20, subgrupo II=20, subgrupo III=20) e N controlo = 60 (subgrupo I=20, subgrupo II=20, subgrupo III=20).
	1.2. Houve sigilo na sequência de alocação dos pacientes?		
	1.3. As Características basais dos grupos são idênticas?	SIM	
2. Desvio das intenções pretendidas	2.1. Houve cegamento do paciente/cuidador?	NÃO	Dada a natureza da intervenção não é possível cegar o cuidador porque o tratamento com NAM depende da própria colaboração dos pais ou cuidadores. Da mesma forma, o cegamento dos pacientes não é viável (intervenção clínica perceptível).
	2.2. Não há desvio do protocolo inicial estipulado (fluxograma Consort)	NÃO HÁ INFORMAÇÃO	Os autores não incluíram o fluxograma Consort no seu estudo. Desta forma, não é possível inferir se existiram desvios em relação ao que foi estipulado inicialmente pelos autores.
	2.3. Foi realizada uma análise por intenção de tratar?	NÃO HÁ INFORMAÇÃO	Os autores não referem qualquer indício que nos leve a crer que a avaliação dos pacientes foi realizada por intenção de tratar, visto haver falta de informação para o processo de randomização, assim como para o plano protocolar inicial do estudo.
3. Dados perdidos ou faltantes	3.1. Existiram perda de participantes? 3.2. Se houve perdas, essas afetam o desfecho?	NÃO HÁ INFORMAÇÃO	No estudo, não foi referido qualquer perda de participantes. No entanto, segundo a literatura, neste género de estudo prospetivo é frequente existirem perdas.
	3.3. Foi realizado algum método que visa corrigir o viés das perdas ou análise de sensibilidade?	NÃO HÁ INFORMAÇÃO	As perdas não foram mencionadas pelos autores. Portanto, não foi utilizado nenhum método ou análise de sensibilidade.

		Shetty et al. (2020)	
Domínios RoB 2.0	Subdomínios RoB 2.0	Julgamento Viés	Apoio ao julgamento - resposta às principais perguntas norteadoras de avaliação do risco de viés
4. Mensuração do desfecho	4.1. Qual foi o método para medir o desfecho? Foi o mais indicado?	PROVAVELMENTE SIM	Avaliações realizadas em modelos de gesso com paquímetro deslizante com precisão de 0,01mm. Este método poderá não ser tão eficaz e preciso como a análise tridimensional.
	4.2. O <i>follow-up</i> entre os grupos é semelhante?	SIM	O <i>follow-up</i> para o grupo NAM e grupo controlo Sem NAM foi o mesmo de 6 anos. Avaliação em 3 tempos – T1 (1ª consulta), T2 (antes da queiloplastia) e T3 (aos 6 anos).
	4.3. Os avaliadores foram cegos para a avaliação do desfecho?	SIM	Para o cegamento do examinador para o status do subgrupo e intervalo de tempo, foram atribuídos números aleatórios aos modelos de gesso.
5. Seleção do resultado reportado	5.1. A análise dos dados está de acordo com o programado no protocolo?	NÃO HÁ INFORMAÇÃO	Não foi apresentado o protocolo inicial do estudo (CONSORT).
	5.2. Nas medidas do desfecho foi utilizado apenas um método de medida? 5.3. O método de medição foi o mesmo para os diferentes grupos?	5.2. SIM 5.3. SIM	Para as medidas de desfecho foi utilizado apenas um método de medida igual em ambos os grupos.
	5.4. Foram utilizadas uma ou mais análises estatísticas? Se sim, os testes estatísticos foram os mais corretos?	PROVAVELMENTE SIM	Os testes estatísticos foram os mais corretos. Os dados descritivos foram apresentados na forma de média, mediana, desvio padrão e quartis para os subgrupos I, II e III em T1, T2 e T3. A variação no ISD, ICW e PAW em diferentes fases em cada subgrupo foi comparada usando análise de variância de medidas repetidas com um post teste hoc de Bonferroni. Um teste t de amostra independente foi usado para comparar os valores de ISD, ICW e PAW entre os grupos de estudo e controlo em diferentes fases. Alterações nos valores de ISD, ICW e PAW em diferentes intervalos de tempo foram comparadas entre os grupos de estudo e controlo usando o teste U de MannWhitney. A variação nos valores de ISD, ICW e PAW em diferentes intervalos de tempo foi comparada entre os diferentes subgrupos usando o teste U de MannWhitney em ambos os grupos de estudo e controlo. O valor de $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

		Yuxiang et al. (2014)	
Domínios RoB 2.0	Principais subdomínios RoB 2.0	Julgamento Viés	Apoio ao julgamento - resposta às principais perguntas norteadoras de avaliação do risco de viés
1. Randomização	1.1. Houve alocação randômica dos pacientes?	NÃO HÁ INFORMAÇÃO	Os autores não mencionam que foi realizada a randomização dos pacientes nos diferentes 3 grupos: Grupo A=pacientes com FLPUC submetidos a NAM; Grupo B=pacientes com FLPUC não submetidos a NAM; Grupo C=pacientes com desenvolvimento normal.
	1.2. Houve sigilo na sequência de alocação dos pacientes?		
	1.3. As Características basais dos grupos são idênticas?	PROVAVELMENTE SIM	Não existe informação no estudo sobre as características basais da deformidade da FLPUC dos grupos A e B. Relativamente à quantidade amostral, os grupos encontram-se balanceados.
2. Desvio das intenções pretendidas	2.1. Houve cegamento do paciente/cuidador?	NÃO	Dada a natureza da intervenção não é possível cegar o cuidador porque o tratamento com NAM depende da própria colaboração dos pais ou cuidadores. Da mesma forma, o cegamento dos pacientes não é viável (intervenção clínica perceptível).
	2.2. Não há desvio do protocolo inicial estipulado	NÃO HÁ INFORMAÇÃO	Os autores não incluíram o fluxograma Consort no seu estudo. Desta forma, não é possível inferir se existiram desvios em relação ao que foi estipulado inicialmente pelos autores.
	2.3. Foi realizada uma análise por intenção de tratar?	NÃO HÁ INFORMAÇÃO	Os autores não referem qualquer indício que nos leve a crer que a avaliação dos pacientes foi realizada por intenção de tratar, visto haver falta de informação para o processo de randomização assim como para o plano protocolar inicial do estudo.
3. Dados perdidos ou faltantes	3.1. Existiram perda de participantes? 3.2. Se houve perdas, essas afetam o desfecho?	NÃO HÁ INFORMAÇÃO	Não foi referido pelos autores qualquer perda de participantes. No entanto, é possível que tenha ocorrido alguma perda. Com efeito, segundo a literatura, a taxa de abandono no tratamento NAM ronda os 13,5% e 32,5%.
	3.3. Foi realizado algum método que visa corrigir o viés das perdas ou análise de sensibilidade?	NÃO HÁ INFORMAÇÃO	Sem informação.

		Yuxiang et al. (2014)	
Domínios RoB 2.0	Subdomínios RoB 2.0	Julgamento Viés	Apoio ao julgamento - resposta às principais perguntas norteadoras de avaliação do risco de viés
4. Mensuração do desfecho	4.1. Qual foi o método para medir o desfecho? Foi o mais indicado?	PROVAVELMENTE SIM	“Os métodos de avaliação utilizados no estudo incluíram a obtenção de fotografias padronizadas antes e após a correção com NAM no grupo A, antes da queiloplastia no grupo B e no grupo C saudável (aproximadamente na mesma idade do grupo B). Foram realizadas medições com paquímetros digitais de vernier e um software de medição de análise gráfica Digimizer 4.0.0.0.
	4.2. O <i>follow-up</i> entre os grupos é semelhante?	SIM	Os grupos foram acompanhados pelo mesmo período de tempo.
	4.3. Os avaliadores foram cegos para a avaliação do desfecho?	NÃO HÁ INFORMAÇÃO	Todas as medições foram realizadas pelo mesmo investigador com um erro sistemático de 5% ou menos. No entanto, não é mencionado se o avaliador estava cego para a análise do desfecho.
5. Seleção do resultado reportado	5.1. A análise dos dados está de acordo com o programado no protocolo?	NÃO HÁ INFORMAÇÃO	Não foi mencionado pelos autores qualquer protocolo realizado previamente ao estudo.
	5.2. Nas medidas do desfecho foi utilizado apenas um método de medida? 5.3. O método de medição foi o mesmo para os diferentes grupos?	SIM	Foi utilizado apenas um método para medir o desfecho e foi o mesmo para os diferentes grupos. “O espaçamento nodal maxilar foi medido três vezes consecutivas com paquímetros digitais de vernier e o valor médio foi usado para calibrar as medidas do software. Todas as fotografias foram tiradas com os mesmos parâmetros.” Foi utilizado a software de medição e análise gráfica Digimizer 4.0.0.0. (MedCalc Software, Inc., EUA) para as medições dos marcadores.
	5.4. Foram utilizadas uma ou mais análises estatísticas? Se sim, os testes estatísticos foram os mais corretos?	PROVAVELMENTE SIM	Foram utilizados o teste t de Student pareado e a análise multivariada de variância, $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Ocak et al. (2023)				
	Domínios ROBINS-I	Principais subdomínios ROBINS-I	Julgamento Viés	Apoio ao julgamento - resposta às principais perguntas norteadoras de avaliação do risco de viés
Antes da intervenção	1. Viés por confundimento	1.1. A definição da intervenção está clara?	SIM	O status da intervenção está bem definido.
		1.2. Há potencial para fatores de confundimento?	SIM	O tamanho amostral é pequeno. A quantidade de pacientes difere ligeiramente entre os grupos. Também é reconhecido pelos autores que houve a impossibilidade de avaliar alguns dados logo após o nascimento, como a gravidade da FLPUC, largura e comprimento alveolar. Apenas foram avaliados parâmetros dentários e do arco maxilar.
		1.3. Os autores controlaram os fatores de confundimento?	PROVAVELMENTE NÃO	O fator idade foi controlado: “Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada entre os grupos em termos de idade ($p < 0,05$)”. As co-intervenções retrospectivas (queiloplastia e palatoplastia) também foram especificadas relativamente à técnica usada, embora de forma não muito precisa relativamente ao timing. Não foi referido se as técnicas foram iguais para os diferentes grupos. Com efeito, foram reconhecidos pelos autores alguns fatores de confundimento. No entanto, nem todos foram considerados para posteriores análises.
	2. Viés de seleção dos participantes	2.1. Retrospectivos: a seleção de casos e controlos ocorreu na mesma população?	SIM	“Os arquivos da Universidade Hacettepe foram pesquisados por pacientes com FLPUC e FLPB completos no Centro de Pesquisa e Aplicação para o Tratamento de FLP e Deformidades Craniomaxilofaciais...Para este estudo foram examinados 686 prontuários de pacientes com FLP do arquivo.”
Intervenção	3. Viés de classificação da intervenção	3.1. Os grupos estão bem definidos?	SIM	É apresentada uma tabela com a distribuição dos pacientes de acordo com o tipo de terapia NAM, tipo de fenda e a idade média dos pacientes no momento da avaliação.
		3.2. A definição da intervenção foi realizada antes da intervenção?	NÃO	Trata-se de um estudo retrospectivo pelo que a intervenção não foi definida <i>a priori</i> pelos autores ou pesquisadores do estudo. A definição da intervenção baseia-se exclusivamente nas informações recolhidas no momento do estudo.
		3.3. A classificação da intervenção foi afetada pelo conhecimento do resultado?	SEM INFORMAÇÕES	Sem informações.

Ocak et al. (2023)				
	Domínios ROBINS-I	Principais subdomínios ROBINS-I	Julgamento Viés	Apoio ao julgamento - resposta às principais perguntas norteadoras de avaliação do risco de viés
Após a intervenção	4. Viés de desvio da intervenção	4,1. O desvio da intervenção ocorrido foi maior do que o esperado?	SEM INFORMAÇÕES	Não foram relatados desvios de intervenção.
	5. Viés de perda de dados	5.1. Os resultados estão descritos para todos os participantes? (ou seja, houve alguma perda?)	SEM INFORMAÇÕES	Não foi relatado nenhuma exclusão de participantes devido, por exemplo, a informações ausentes no registo eletrónico (como o status da intervenção ou de outras variáveis).
	6. Viés de medida dos desfechos	6.1. A medida do desfecho foi influenciada pelo conhecimento da intervenção?	PROVAVELMENTE NÃO	No estudo, é mencionado que os investigadores estão cegos para a moldagem. No entanto, não foi especificada a forma como esse cegamento foi realizado.
		6.2. Nas medidas do desfecho foram utilizados os métodos mais indicados? 6.3. O método de medição foi o mesmo para os diferentes grupos?	6.2. PROVAVELMENTE SIM 6.3. SIM	“As medições realizadas em modelos digitais exibiram alta precisão e confiabilidade em estudos realizados em pacientes com FLPUC e FLPB”. O método de medição foi o mesmo para todos os grupos.
	7. Viés de relato dos desfechos	7.1. Houve relato seletivo de determinado desfecho ou de determinado subgrupo?	PROVAVELMENTE NÃO	Foram relatados todos os desfechos. Os autores especificaram qual a precisão dos métodos que foram utilizados. Os testes estatísticos utilizados foram descritos de forma precisa e todos os resultados foram apresentados com a respetiva media e desvio padrão.

Lautner et al. (2020)				
	Domínios ROBINS-I	Principais subdomínios ROBINS-I	Julgamento Viés	Apoio ao julgamento - resposta às principais perguntas norteadoras de avaliação do risco de viés
Antes da intervenção	1. Viés por confundimento	1.1. A definição da intervenção está clara?	SIM	A intervenção está clara e bem descrita na secção de material e métodos. “A técnica do aparelho de moldagem nasoalveolar utilizada em nosso serviço emprega stents de arame e acrílico fixados a uma prótese intraoral, conforme descrito por Grayson e Maull (2005)”.
		1.2. Há potencial para fatores de confundimento?	SIM	Os pacientes NAM e Sem NAM foram atendidos em tempos diferentes. Para além disso, a gravidade da fenda no grupo Sem NAM é consideravelmente maior do que no grupo NAM. Avaliaram também o efeito do NAM antes de quaisquer outras intervenções cirúrgicas que pudessem camuflar os resultados do NAM.
		1.3. Os autores controlaram os fatores de confundimento?	PROVAVELMENTE SIM	Os autores controlaram o fator de confundimento relativo à quantidade de participantes presente em ambos os grupos (é a mesma). No entanto, não foram tidas em consideração todas as variáveis de confundimento.
	2. Viés de seleção dos participantes	2.1. Retrospectivos: a seleção de casos e controlos ocorreu na mesma população?	SIM	Podemos deduzir que a seleção de casos de intervenção e controlo ocorreram na mesma população, pois foram pacientes selecionados do registo de uma mesma clínica. No entanto, o tempo inicial de acompanhamento é diferente nos 2 grupos, embora o curto “follow-up retrospectivo” avaliado tenha sido idêntico (só até ao momento da queiloplastia).
		3. Viés de classificação da intervenção	3.1. Os grupos estão bem definidos?	SIM
3.2. A definição da intervenção foi realizada antes da intervenção?	NÃO		Trata-se de um estudo retrospectivo pelo que a intervenção não foi definida <i>a priori</i> pelos autores ou pesquisadores do estudo.	
3.3. A classificação da intervenção foi afetada pelo conhecimento do resultado?	SEM INFORMAÇÕES		Sem informações.	

Lautner et al. (2020)				
	Domínios ROBINS-I	Principais subdomínios ROBINS-I	Julgamento Viés	Apoio ao julgamento - resposta às principais perguntas norteadoras de avaliação do risco de viés
Após a intervenção	4. Viés de desvio da intervenção	4,1. O desvio da intervenção ocorrido foi maior do que o esperado?	SEM INFORMAÇÕES	Não foram relatados desvios de intervenção.
	5. Viés de perda de dados	5.1. Os resultados estão descritos para todos os participantes? (não houve perdas?)	SEM INFORMAÇÕES	Os resultados foram descritos para todos os participantes. Não foi relatado nenhuma exclusão de participantes devido, por exemplo, a informações ausentes no registo eletrónico (como o status da intervenção ou de outras variáveis).
	6. Viés de medida dos desfechos	6.1. A medida do desfecho foi influenciada pelo conhecimento da intervenção?	SEM INFORMAÇÕES	No estudo, não é mencionado se os avaliadores estão cegos para a avaliação dos resultados. "Moldeiras de impressão foram usadas, com base em tamanhos de arcadas dentárias individuais. No total, 40 modelos de FLPU foram scaneados e digitalizados usando um scanner Artec Eva 3D. Todos os exames foram registados pelo mesmo examinador treinado. Para evitar erros Intra examinador, os modelos dos pacientes foram medidos uma segunda vez, semanas após as primeiras medições."
	7. Viés de relato dos desfechos	7.1. Houve relato seletivo de determinado desfecho ou de determinado subgrupo?	PROVAVELMENTE NÃO	Foram relatados todos os desfechos. Os autores especificaram qual a precisão dos métodos que foram utilizados.

		El Bestar et al. (2021)	
Domínios RoB 2.0	Principais subdomínios RoB 2.0	Julgamento Viés	Apoio ao julgamento - resposta às principais perguntas norteadoras de avaliação do risco de viés
1. Randomização	1.1. Houve alocação randômica dos pacientes?	PROVAVELMENTE SIM	Os autores referem que os pacientes foram divididos aleatoriamente em 2 grupos iguais. No entanto, não é especificada a forma como essa aleatorização ou randomização dos participantes foi realizada nos 2 grupos.
	1.2. Houve sigilo na sequência de alocação dos pacientes?		
	1.3. As Características basais dos grupos são idênticas?	PROVAVELMENTE SIM	Não existe informação no estudo sobre as características basais da deformidade da FLPUC dos grupos A e B. Relativamente à quantidade amostral, os grupos encontram-se balanceados com 8 elementos cada um.
2. Desvio das intenções pretendidas	2.1. Houve cegamento do paciente/cuidador?	NÃO	Dada a natureza da intervenção não é possível cegar o cuidador porque o tratamento com NAM depende da própria colaboração dos pais ou cuidadores. Da mesma forma, o cegamento dos pacientes não é viável (intervenção clínica perceptível).
	2.2. Há desvio do protocolo inicial estipulado (fluxograma Consort)	PROVAVELMENTE SIM	Os autores não incluíram o fluxograma Consort no seu estudo. Desta forma, não é possível inferir se existiram desvios em relação ao que foi estipulado inicialmente pelos autores.
	2.3. Foi realizada uma análise por intenção de tratar?	NÃO HÁ INFORMAÇÃO	Os autores não referem qualquer indício que nos leve a crer que a avaliação dos pacientes foi realizada por intenção de tratar.
3. Dados perdidos ou faltantes	3.1. Existiram perda de participantes? 3,2. Se houve perdas, essas afetam o desfecho?	NÃO HÁ INFORMAÇÃO	Não foi referido pelos autores qualquer perda de participantes. No entanto, é possível que tenha ocorrido alguma perda, pois, segundo a literatura, a taxa de abandono no tratamento NAM ronda os 13,5% e 32,5%.
	3.3. Foi realizado algum método que visa corrigir o viés das perdas ou análise de sensibilidade?	NÃO HÁ INFORMAÇÃO	Sem informação.

El Bestar et al. (2021)

Domínios RoB 2.0	Subdomínios RoB 2.0	Julgamento Viés		Apoio ao julgamento - resposta às principais perguntas norteadoras de avaliação do risco de viés	
		Objetivo	Subjetivo	Desfecho objetivo	Desfecho subjetivo
4. Mensuração do desfecho	4.1. Qual foi o método para medir o desfecho? <u>Foi o mais indicado?</u>	NÃO HÁ INFORMAÇÃO	PROVAVELMENTE SIM	Em relação ao método de avaliação objetiva, os autores apenas referem que foram realizadas medições após a ampliação da vista basal das fotografias. Não especificam como foi exatamente realizada essa medição - "...além de medições após ampliação da vista basal." Desta forma, não se pode deduzir se o método foi o mais indicado.	"Fotografias digitais frontais e basais foram tiradas para todos os pacientes da mesma distância e ângulo durante a expressão facial neutra. 3 cirurgiões de rinoplastia, que não participaram no estudo, deram uma pontuação percentual representando o grau de semelhança entre o lado fenda/norma." Foi utilizado um método subjetivo de avaliação, pelo que poderá não ser considerado um método tão preciso.
	4.2. O <i>follow-up</i> entre os grupos é semelhante?	SIM		Os grupos foram acompanhados pelo mesmo período de tempo: do nascimento até ao 6º mês de vida.	
	4.3. Os avaliadores foram cegos para a avaliação do desfecho?	NÃO HÁ INFORMAÇÃO	PROVAVELMENTE SIM	Sem informação do cegamento para a avaliação objetiva do desfecho - 1. Razão altura hemicolumelar lado fenda/normal 2. Razão largura base alar lado fenda/normal e 3. Razão ângulo domal lado fenda/normal.	Os autores referem que as fotografias do 6º mês dos bebés foram apresentadas em painel aleatoriamente a cada cirurgião isoladamente com cegamento dos grupos a que pertenciam. Não mencionam especificamente como essa aleatorização foi realizada ou qual o software utilizado para essa aleatorização das fotos.
5. Seleção do resultado reportado	5.1. A análise dos dados está de acordo com o programado no protocolo?	NÃO HÁ INFORMAÇÃO		Não foi mencionado pelos autores qualquer protocolo (fluxograma Consort) realizado previamente ao estudo.	
	5.2. Nas medidas do desfecho foi utilizado apenas um método de medida? 5.3. Foi o mesmo para os diferentes grupos?	PROVAVELMENTE SIM	SIM	Não foi especificado o método de medição objetiva dos resultados. Apesar disso, tudo indica que o método de avaliação foi o mesmo para ambos os grupos.	Foi utilizada apenas um método subjetivo de avaliação da simetria nasal. O método de medição foi o mesmo para ambos os grupos.
	5.3. Foram utilizadas uma ou mais análises estatísticas? Foram as mais corretas?	PROVAVELMENTE SIM	PROVAVELMENTE SIM	"Todos os dados coletados foram descritos estatisticamente em termos de média e desvio padrão, mediana e variação. A comparação entre os grupos de estudo foi feita por meio do teste Mann-Whitney U para amostras independentes. Valores de $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos."	

Liang et al. (2018)			
Domínios RoB 2.0	Principais subdomínios RoB 2.0	Julgamento Viés	Apoio ao julgamento - resposta às principais perguntas norteadoras de avaliação do risco de viés
1. Randomização	1.1. Houve alocação randômica dos pacientes?	NÃO	Estudo de coorte retrospectivo (desenho do estudo encontra-se classificado de forma errada como um RCT retrospectivo). Segundo os autores, não houve propriamente uma seleção intencional dos participantes. Os participantes foram atendidos de forma consecutiva de acordo com a data de admissão para tratamento, porém em 2 tempos diferentes. Com efeito, o tempo inicial de acompanhamento é diferente entre os grupos o que pode levar a um viés de seleção. Durante o 1º período de investigação, os participantes apenas foram sujeitos à queiloplastia sem ortopedia ortodôntica e no 2º período de intervenção foi aplicado o NAM antes da queiloplastia.
	1.2. Houve sigilo na sequência de alocação dos pacientes?		A seleção de casos de intervenção e controlo ocorreram na mesma população – “A população do estudo compreendeu bebés consecutivos com FLPUC no Chang Gung Craniofacial Center em Taoyuan, Taiwan.” Portanto, presumimos que foram atendidos pacientes chineses mais provavelmente da zona de Taiwan.
	1.3. As Características basais dos grupos são idênticas?	NÃO HÁ INFORMAÇÃO	Não existe informação no estudo sobre as características basais da deformidade da FLPUC dos grupos A e B. Não é apresentada nos resultados nenhuma tabela com a avaliação das características basais entre os grupos. Relativamente à quantidade amostral, os grupos encontram-se balanceados (n=42 em ambos os grupos).
2. Desvio das intenções pretendidas	2.1. Houve cegamento do paciente/cuidador?	NÃO	Dada a natureza da intervenção não é possível cegar o cuidador porque o tratamento com NAM depende da própria colaboração dos pais ou cuidadores. Da mesma forma, o cegamento dos pacientes não é viável (intervenção clínica perceptível).
	2.2. Há desvio do protocolo inicial estipulado	NÃO HÁ INFORMAÇÃO	Os autores não incluíram um protocolo prévio no seu estudo. Desta forma, não é possível inferir se existiram desvios em relação ao que foi estipulado inicialmente pelos autores.
	2.3. Foi realizada uma análise por intenção de tratar?	NÃO APLICÁVEL	Não foi revelada qualquer informação relativamente a esta questão.
3. Dados perdidos ou faltantes	3.1. Existiram perda de participantes? Se houve perdas, essas afetam o desfecho?	NÃO HÁ INFORMAÇÃO	Não foi referido pelos autores qualquer perda de participantes. No entanto, é possível que tenha ocorrido alguma perda. Com efeito, segundo a literatura, é frequente ocorrer alguma perda durante o tratamento com o NAM.
	3.2. Foi realizado algum método que visa corrigir o viés das perdas ou análise de sensibilidade?	NÃO HÁ INFORMAÇÃO	Sem informação.

Liang et al. (2018)			
Domínios RoB 2.0	Subdomínios RoB 2.0	Julgamento Viés	Apoio ao julgamento - resposta às principais perguntas norteadoras de avaliação do risco de viés
4. Mensuração do desfecho	4.1. Qual foi o método para medir o desfecho? Foi o mais indicado?	PROVAVELMENTE SIM	Através de fotografias pós-operatórias aos 4/5 anos de face inteira e oblíqua submentoniana. Um total de 10 profissionais de diferentes áreas realizaram a avaliação subjetiva da estética facial pontuando com valores de 1 a 5 (1=ruim, 2=razoável, 3=média, 4=bom, 5=excelente).
	4.2. O follow up entre os grupos é semelhante?	SIM	Os grupos foram acompanhados pelo mesmo período de tempo - 4/5 anos (média de 4,63 anos).
	4.3. Os avaliadores foram cegos para a avaliação do desfecho?	PROVAVELMENTE SIM	“Nenhum dos avaliadores sabia se as fotos pertenciam a pacientes do grupo NAM ou Sem NAM.” No entanto, os autores não especificam como foi realizado esse cegamento dos avaliadores.
5. Seleção do resultado reportado	5.1. A análise dos dados está de acordo com o programado no protocolo?	NÃO HÁ INFORMAÇÃO	Não foi mencionado pelos autores qualquer protocolo (STROBE – para estudos observacionais) realizado previamente ao estudo. Desta forma, não dá para inferir se a análise está de acordo com o que foi previamente protocolado.
	5.2. Nas medidas do desfecho foi utilizado apenas um método de medida? 5.3. O método de medição foi o mesmo para os diferentes grupos?	SIM	Foi utilizado apenas um método para medir o desfecho e foi o mesmo para os diferentes grupos. “Um total de 10 profissionais de diferentes áreas realizaram a avaliação subjetiva da estética facial pontuando com valores de 1 a 5 (1=ruim, 2=razoável, 3=média, 4=bom, 5=excelente). As pontuações das duas fotografias (a frontal e a submentoniana) de um paciente foram somadas para obter a pontuação total desse paciente (intervalo de 2 a 10 pontos). A pontuação total de cada paciente foi examinada pelos 10 avaliadores médicos (variando de 20 a 100 pontos).
	5.3. Foram utilizadas uma ou mais análises estatísticas? Se sim, os testes estatísticos foram os mais corretos?	PROVAVELMNETE SIM	A consistência interna entre os 10 examinadores foi medida com a análise de confiabilidade. Um $\alpha > 0.9$ foi definido como o nível de confiança. Uma comparação entre os grupos NAM e Sem NAM foi realizada com análise de variância de medidas repetidas usando o Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versão 13.0; SPSS Inc., Chicago, IL). $P < 0.05$ foi considerado para indicar significância estatística.

Yin et al. (2018)				
	Domínios ROBINS-I	Principais subdomínios ROBINS-I	Julgamento Viés	Apoio ao julgamento - resposta às principais perguntas norteadoras de avaliação do risco de viés
Antes da intervenção	1. Viés por confundimento	1.1. A definição da intervenção está clara?	SIM	A intervenção está clara. "O procedimento de terapia NAM foi basicamente de acordo com a técnica de Grayson. Houve duas diferenças principais: primeiro, o stent nasal foi adicionado à placa dentária quando os pacientes se adaptaram a ela (a criança levou 7 a 14 dias para se adaptar completamente ao stent nasal) e depois o stent nasal foi ajustado semanalmente. Em segundo lugar, o aparelho NAM foi fixado na posição com adesivo para dentaduras."
		1.2. Há potencial para fatores de confundimento?	PROVAVELMENTE SIM	No estudo, não é revelada a tabela das características basais da condição estudada. A gravidade de base da fenda pode ser um fator de confundimento. Tratando-se de um estudo retrospectivo, por si só já poderá acarretar algum risco de viés na coleta das informações dos registos.
		1.3. Os autores controlaram os fatores de confundimento?	PROVAVELMENTE NÃO	Os autores controlaram o fator de confundimento relativo à quantidade de participantes presente em ambos os grupos (é a mesma).
	2. Viés de seleção dos participantes	2.1. Retrospectivos: a seleção de casos e controlos ocorreu na mesma população?	SIM	Pode-se deduzir que a seleção de casos de intervenção e controlo ocorreram na mesma população – população chinesa de um único centro hospitalar. "Os dados dos pacientes foram recuperados dos registos eletrónicos do departamento de fenda lábio palatina do Hospital de Estomatologia da China Ocidental, Universidade de Sichuan."
	Intervenção	3. Viés de classificação da intervenção	3.1. Os grupos estão bem definidos?	SIM
3.2. A definição da intervenção foi realizada antes da intervenção?			NÃO APLICÁVEL	Trata-se de um estudo retrospectivo pelo que a intervenção não foi definida <i>a priori</i> pelos autores ou pesquisadores do estudo.
3.3. A classificação da intervenção foi afetada pelo conhecimento do resultado?			SEM INFORMAÇÕES	Sem informações.

		Yin et al. (2018)		
	Domínios ROBINS-I	Principais subdomínios ROBINS-I	Julgamento Viés	Apoio ao julgamento - resposta às principais perguntas norteadoras de avaliação do risco de viés
Após a intervenção	4. Viés de desvio da intervenção	4.1. O desvio da intervenção ocorrido foi maior do que o esperado?	SEM INFORMAÇÕES	Não foram relatados desvios de intervenção.
	5. Viés de perda de dados	5.1. Os resultados estão descritos para todos os participantes? (sem perdas de participantes)	PROVAVELMENTE SIM	Os resultados foram, provavelmente, descritos para todos os participantes. Não foi relatado nenhuma exclusão de participantes devido, por exemplo, a informações ausentes no registo eletrónico (como o status da intervenção ou de outras variáveis).
	6. Viés de medida dos desfechos	6.1. A medida do desfecho foi influenciada pelo conhecimento da intervenção?	NÃO	“Todos os modelos foram marcados com números aleatórios computadorizados para a medição cega subsequente.” Todas as terapias e moldes NAM foram realizados pelo mesmo autor.... Os modelos foram medidos diretamente usando o paquímetro eletrónico e transferidor. As medidas foram completadas e repetidas três vezes pelo mesmo operador em três ocasiões diferentes.”
	7. Viés de relato dos desfechos	7.1. Houve relato seletivo de determinado desfecho ou de determinado subgrupo?	PROVAVELMENTE NÃO	Foram relatados todos os desfechos. Pouco provável que tenha havido manipulação de dados.

Nayak et al. (2021)				
	Domínios ROBINS-I	Principais subdomínios ROBINS-I	Julgamento Viés	Apoio ao julgamento - resposta às principais perguntas norteadoras de avaliação do risco de viés
Antes da intervenção	1. Viés por confundimento	1.1. A definição da intervenção está clara?	SIM	A intervenção está clara e bem descrita na secção de material e métodos. “De acordo com o protocolo, apenas os pacientes que chegaram ao nosso centro antes de 6 semanas de idade foram tratados com a técnica descrita por Liou et al. por um período de 4 meses.”
		1.2. Há potencial para fatores de confundimento?	SIM	O facto de ser um estudo retrospectivo por si só já se encontra mais propenso a vieses.
		1.3. Os autores controlaram os fatores de confundimento?	SIM	Os autores reconheceram e controlaram alguns fatores de confundimento dentro do possível. Com efeito, não houve diferença estatisticamente significativa em relação à proporção feminino/masculino, idade média da queiloplastia e palatoplastia e idade fotográfica de <i>follow-up</i> de 5 anos. No entanto, a gravidade inicial da fenda diferiu de forma estatisticamente significativa entre os grupos (grupo NAM com maior nº de pacientes com maior gravidade de fenda do que o grupo Sem NAM). A quantidade de pacientes de ambos os grupos também difere. A discriminação do lado afetado pela fenda também não foi realizada. As operações retrospectivas foram realizadas pelos mesmos 2 cirurgiões e com as mesmas técnicas (queiloplastia sem rinoplastia primária ou gengivoperiosteoplastia) e palatoplastia. Apesar disso, na comparação das operações realizadas entre os 2 grupos, com o teste qui-quadrado, observam que o nº de revisões labiais foi estatisticamente maior no grupo Sem NAM.
	2. Viés de seleção dos participantes	2.1. Retrospectivos: a seleção de casos e controlos ocorreu na mesma população?	SEM INFORMAÇÃO	Sem informação suficiente. É explicado como os pacientes foram selecionados, mas não é especificado o Centro em que essa seleção foi realizada. “Todos os pacientes tratados com NAM e Sem NAM cujos registos pós-operatórios de 5 anos já estavam disponíveis e que concordaram em retornar para acompanhamento foram incluídos.”
Intervenção	3. Viés de classificação da intervenção	3.1. Os grupos estão bem definidos?	SIM	É apresentada uma tabela com a distribuição dos pacientes de acordo com o tipo de terapia NAM, tipo de fenda, género e a idade média dos pacientes no momento da avaliação.
		3.2. A definição da intervenção foi realizada antes da intervenção?	NÃO	Trata-se de um estudo retrospectivo pelo que a intervenção não foi definida <i>a priori</i> pelos autores ou pesquisadores do estudo.
		3.3. A classificação da intervenção foi afetada pelo conhecimento do resultado?	SEM INFORMAÇÃO	Sem informações.

Nayak et al. (2021)

	Domínios ROBINS-I	Principais subdomínios ROBINS-I	Julgamento Viés		Apoio ao julgamento - resposta às principais perguntas norteadoras de avaliação do risco de viés	
Após a intervenção	4. Viés de desvio da intervenção	4,1. O desvio da intervenção ocorrido foi maior do que o esperado?	PROVAVELMENTE NÃO		Existiram fatores de possível confundimento causa-efeito, mas acredita-se ser pouco provável que essas variáveis de confusão possam ter impactado o resultado de forma significativa.	
	5. Viés de perda de dados	5.1. Os resultados estão descritos para todos os participantes? (sem perdas?)	SEM INFORMAÇÃO		Não foi relatado nenhuma exclusão de participantes devido, por exemplo, a informações ausentes no registo eletrónico (como o status da intervenção ou de outras variáveis).	
	6. Viés de medida dos desfechos	6.1. A medida do desfecho foi influenciada pelo conhecimento da intervenção? 6.2. Nas medidas do desfecho foram utilizados os métodos mais indicados? 6.3. O método de medição foi o mesmo para os diferentes grupos?	Objetivo	Subjetivo	Medidas objetivas de desfecho	Medidas subjetivas de desfecho
			SEM INFORMAÇÃO	PROVAVELMENTE NÃO	Não há informação de cegamento do avaliador objetivo.	Os avaliadores foram cegos para as medições subjetivas. "Para a avaliação subjetiva, fotografias nasolabiais frontais e laterais ...foram dispostas aleatoriamente para cegar os examinadores."
			6.2. PROVAVELMENTE SIM 6.3. SIM	6.2. PROVAVELMENTE SIM 6.3. SIM	O método de medição objetivo foi o mesmo para os 2 grupos. "Todas as medições 2D foram realizadas usando o software ImageJ por um único cirurgião maxilofacial independente treinado em cirurgia de fendas. As medições foram realizadas após 1 mês para a confiabilidade intraavaliador."	O método de medição foi o mesmo para os 2 grupos. "Três cirurgiões maxilofaciais treinados em cirurgia de fenda foram escolhidos para as avaliações subjetivas que foram realizadas de acordo com a escala de Asher-McDade e repetido após 1 mês para determinar a confiabilidade inter e intra-avaliadores. A avaliação foi realizada por meio de uma Escala de Likert de 5 pontos.
7. Viés de relato dos desfechos	7.1. Houve relato seletivo de determinado desfecho ou de determinado subgrupo?	PROVAVELMENTE SIM		Foram relatados todos os desfechos. Os autores especificaram qual a precisão dos métodos que foram utilizados. Os testes estatísticos utilizados foram descritos de forma precisa.		

Chang et al. (2010)				
	Domínios ROBINS-I	Principais subdomínios ROBINS-I	Julgamento Viés	Apoio ao julgamento - resposta às principais perguntas norteadoras de avaliação do risco de viés
Antes da intervenção	1. Viés por confundimento	1.1. A definição da intervenção está clara?	SIM	A intervenção está clara e bem descrita na secção de material e métodos. "O dispositivo de NAM era composto por uma placa dentária e um stent nasal. A moldagem alveolar e nasal foi realizada ao mesmo tempo..." As técnicas de cirurgia primária de queiloplastia e rinoplastia também foram explicadas detalhadamente para cada um dos grupos.
		1.2. Há potencial para fatores de confundimento?	SIM	O facto de ser um estudo retrospectivo por si só já se encontra mais propenso a vieses.
		1.3. Os autores controlaram os fatores de confundimento?	SEM INFORMAÇÃO	Nos seus critérios de inclusão, os autores tiveram o cuidado de tentar minimizar o risco de viés com uma seleção meticulosa. Todavia, as características prognósticas iniciais como a gravidade da fenda, o lado acometido pela fenda não foram mencionadas.
	2. Viés de seleção dos participantes	2.1. Retrospectivos: a seleção de casos e controlos ocorreu na mesma população?	PROVAVELMENTE SIM	"76 pacientes com fenda labial unilateral completa foram selecionados aleatoriamente de quatro grupos de pacientes que foram submetidos a quatro protocolos de tratamento diferentes. Eles foram tratados no Centro Craniofacial do Hospital Memorial Chang Gung de 1992 a 2003."
Intervenção	3. Viés de classificação da intervenção	3.1. Os grupos estão bem definidos?	SIM	" Os grupos foram numerados de I a IV: grupo I (apenas rinoplastia primária Sem NAM), grupo II (apenas NAM), grupo III (NAM mais rinoplastia primária) e grupo IV (NAM mais rinoplastia primária com sobrecorreção).
		3.2. A definição da intervenção foi realizada antes da intervenção?	NÃO APLICÁVEL	Trata-se de um estudo retrospectivo pelo que a intervenção não foi definida <i>a priori</i> pelos autores ou pesquisadores do estudo.
		3.3. A classificação da intervenção foi afetada pelo conhecimento do resultado?	SEM INFORMAÇÃO	Sem informações.

Chang et al. (2010)

	Domínios ROBINS-I	Principais subdomínios ROBINS-I	Julgamento Viés		Apoio ao julgamento - resposta às principais perguntas norteadoras de avaliação do risco de viés	
Após a intervenção	4. Viés de desvio da intervenção	4.1. O desvio da intervenção ocorrido foi maior do que o esperado?	PROVAVELMENTE NÃO		Existiram fatores de possível confundimento causa-efeito, mas acredita-se ser pouco provável que essas variáveis de confusão possam ter impactado o resultado de forma significativa.	
	5. Viés de perda de dados	5.1. Os resultados estão descritos para todos os participantes? (Sem perdas?)	SEM INFORMAÇÃO		Os resultados foram descritos para todos os participantes. Não foi relatado nenhuma exclusão de participantes devido, por exemplo, a informações ausentes no registo eletrónico (como o status da intervenção ou de outras variáveis).	
	6. Viés de medida dos desfechos	6.1. A medida do desfecho foi influenciada pelo conhecimento da intervenção? (cegamento avaliadores)	Objetivo	Subjetivo	Medidas objetivas de desfecho	Medidas subjetivas de desfecho
			PROVAVELMENTE NÃO	PROVAVELMENTE NÃO	No estudo, é referido que o avaliador foi cego para a avaliação objetiva. "Todas as medições e análises de dados foram realizadas pelo primeiro autor (CSC), que atuou como observador independente e não envolvido. O primeiro autor também não sabia a qual grupo o paciente pertencia." No entanto, não é detalhado como de que forma esse cegamento foi realizado."	No estudo, é referido que os examinadores foram cegos. A simetria nasal foi avaliada por 5 examinadores independentes, um cirurgião plástico e 4 leigos. Todos os examinadores independentes também desconheciam o grupo ao qual o paciente pertencia."
		6.2. Nas medidas do desfecho foram utilizados os métodos mais indicados? 6.3. O método de medição foi o mesmo para os diferentes grupos?	6.2. PROVAVELMENTE SIM 6.3. SIM	6,2, PROVAVELMENTE SIM 6.3. SIM	O método de medição objetivo foi o mesmo para os diferentes grupos.	O método de medição foi o mesmo para os diferentes grupos. "Uma Escala visual analógica foi utilizada para avaliar o resultado..."
			PROVAVELMENTE NÃO		É reconhecido pelos próprios autores que os métodos de avaliação podem não ter sido os mais precisos. "As medidas obtidas neste estudo foram baseadas em visualizações basais bidimensionais do nariz por serem económicas, convenientes e não invasivas. Outras técnicas, como fotografias tridimensionais ou impressões nasais, poderão ser utilizadas no futuro para obter medidas mais precisas."	
	7. Viés de relato dos desfechos	7.1. Houve relato seletivo de determinado desfecho ou de determinado subgrupo?	PROVAVELMENTE NÃO		Foram relatados todos os desfechos. Os autores especificaram qual a precisão dos métodos que foram utilizados. Os testes estatísticos utilizados foram descritos de forma precisa. A media e desvio padrão são apresentados para todos os resultados objetivos e subjetivos."	

Mishra et al. (2010)				
	Domínios ROBINS-I	Principais subdomínios ROBINS-I	Julgamento Viés	Apoio ao julgamento - resposta às principais perguntas norteadoras de avaliação do risco de viés
Antes da intervenção	1. Viés por confundimento	1.1. A definição da intervenção está clara?	SIM	O status da intervenção está bem definido.
		1.2. Há potencial para fatores de confundimento?	SIM	Apesar da sua natureza prospetiva, o estudo apresenta fatores de confundimento.
		1.3. Os autores controlaram os fatores de confundimento?	PROVAVELMENTE NÃO	Os autores controlaram o fator de confundimento relativo à quantidade de participantes presente em ambos os grupos (é a mesma). No entanto, não foram tidas em consideração todas as variáveis de confundimento como a avaliação inicial pré-tratamento das características basais/prognósticas de ambos os grupos (como é o exemplo da comparação inicial da gravidade da fenda em ambos os grupos),
	2. Viés de seleção dos participantes	2.1. A seleção de casos e controlos ocorreu na mesma população?	SIM	"23 casos de FLP foram submetidos ao presente estudo no período de maio de 2004 a maio de 2006. Esses casos foram inicialmente tratados ambulatoriamente e foram internados no momento da operação. Todos esses pacientes eram crianças com menos de 1 ano de idade, pertencentes à população do norte da Índia.
Intervenção	3. Viés de classificação da intervenção	3.1. Os grupos estão bem definidos?	NÃO	Estão bem definidos para o grupo NAM mas para o grupo Sem NAM não foram bem definidos. Com efeito, os autores não especificam exatamente o número de pacientes Sem NAM. A posteriori, pela análise da tabela dos resultados é que dá para depreender que, possivelmente, o grupo Sem NAM também é constituído por 23 pacientes. Dos 23 pacientes pertencentes ao grupo NAM, 17 apresentam FLPU e 6 têm FLPB. Os autores também não especificam de forma clara se todos os 16 pacientes com FLPU do grupo NAM apresentam deformidade completa (FLPUC). No entanto, todas as fotos de bebés com FLPU apresentadas no final do estudo são de deformidade completa. Desta forma, consideramos que os 16 pacientes apresentavam FLPUC.
		3.2. A definição da intervenção foi realizada antes da intervenção?	NÃO	Trata-se de um estudo retrospectivo pelo que a intervenção não foi definida <i>a priori</i> pelos autores ou pesquisadores do estudo.
		3.3. A classificação da intervenção foi afetada pelo conhecimento do resultado?	SEM INFORMAÇÃO	Sem informações.

Mishra et al. (2010)				
	Domínios ROBINS-I	Principais subdomínios ROBINS-I	Julgamento Viés	Apoio ao julgamento - resposta às principais perguntas norteadoras de avaliação do risco de viés
Após a intervenção	4. Viés de desvio da intervenção	4,1. O desvio da intervenção ocorrido foi maior do que o esperado?	SEM INFORMAÇÃO	Não foram relatados desvios de intervenção.
	5. Viés de perda de dados	5.1. Os resultados estão descritos para todos os participantes? (Sem perdas)	SEM INFORMAÇÃO	Os autores não forneceram detalhes sobre eventuais perdas. Não há relato de exclusão de participantes, por exemplo, devido a informações ausentes no registo eletrónico, como o status da intervenção ou de outras variáveis.
	6. Viés de medida dos desfechos	6.1. A medida do desfecho foi influenciada pelo conhecimento da intervenção?	SEM INFORMAÇÃO	No estudo, não é mencionado se os avaliadores estão cegos para a avaliação dos resultados. Para além disso, as medidas são realizadas nos modelos e nos pacientes, mas não é referido pelos autores qual foi exatamente o método de medição (paquímetro, análise tridimensional...)
	7. Viés de relato dos desfechos	7.1. Houve relato seletivo de determinado desfecho ou de determinado subgrupo?	PROVAVELMENTE NÃO	Foram relatados todos os desfechos. No entanto faltam algumas informações importantes. No grupo de FLPU é apresentada a média e o desvio padrão para as variáveis: altura das narinas (narina do lado da fenda e sem fenda), comprimento da columela, gap alveolar (são apresentados apenas os resultados pós-tratamento 1 ano após a queiloplastia). Os resultados pré-tratamento com média e DP não são apresentados. Também são apresentados os resultados do NAM nos pacientes com FLPU a nível da altura das narinas, comprimento da columela e gap alveolar, mas para cada um dos 4 grupos - (grupo 1 do nascimento - 6 semanas; grupo 2 de 7semanas - 3 meses; grupo 3 de 4 a 6 meses; grupo 4 de 7 meses - 1 ano). Não é referido no estudo quantos pacientes foram distribuídos para cada um dos grupos. Aqui, os resultados apresentados em 2 tempos - pré-NAM e pré-queiloplastia.

Clark et al. (2011)				
	Domínios ROBINS-I	Principais subdomínios ROBINS-I	Julgamento Viés	Apoio ao julgamento - resposta às principais perguntas norteadoras de avaliação do risco de viés
Antes da intervenção	1. Viés por confundimento	1.1. A definição da intervenção está clara?	NÃO	Os autores não descrevem a intervenção de forma clara na secção de material e métodos. Com efeito, apenas é referido que a intervenção NAM engloba stents nasais na discussão.
		1.2. Há potencial para fatores de confundimento?	SIM	As características basais dos 2 grupos diferem em alguns aspetos: o grupo NAM apresenta 20 pacientes e o grupo não NAM apenas apresenta apenas 5 pacientes. Tal fator, pode ter distorcido a capacidade de comparar os 2 grupos. No estudo, também não é avaliada a gravidade da deformidade pré-tratamento.
		1.3. Os autores controlaram os fatores de confundimento?	NÃO	Os autores reconheceram os fatores de confundimento mas não os controlaram.
	2. Viés de seleção dos participantes	2.1. Retrospectivos: a seleção de casos e controlos ocorreu na mesma população?	SIM	Pode-se deduzir que a seleção de casos de intervenção e controlo ocorreram na mesma população – “Um total de 108 pacientes com FLPUC tratados na Clínica de Fissuras Craniofaciais da Universidade do Texas-Houston entre 1997 e 2023.
Intervenção	3. Viés de classificação da intervenção	3.1. Os grupos estão bem definidos?	SIM	Os grupos estão bem definidos.
		3.2. A definição da intervenção foi realizada antes da intervenção?	NÃO APLICÁVEL	Trata-se de um estudo retrospectivo pelo que a intervenção não foi definida <i>a priori</i> pelos autores ou pesquisadores do estudo.
		3.3. A classificação da intervenção foi afetada pelo conhecimento do resultado?	SEM INFORMAÇÃO	Sem informações.

Clark et al. (2011)				
	Domínios ROBINS-I	Principais subdomínios ROBINS-I	Julgamento Viés	Apoio ao julgamento - resposta às principais perguntas norteadoras de avaliação do risco de viés
Após a intervenção	4. Viés de desvio da intervenção	4.1. O desvio da intervenção ocorrido foi maior do que o esperado?	SIM	Os autores reconhecem. “Para além disso, as variáveis medidas nos modelos eram difíceis de comparar: as faixas etárias entre os 2 grupos não eram idênticas – 2,6 a 10 anos (5,1 anos) no grupo NAM e 4,9 a 7,6 anos (6,0 anos) no grupo Sem NAM. Outro fator foi que, com a não fusão palatina, os 2 segmentos maxilares poderiam ser girados diferentemente em 3 dimensões, pelo que, na análise do modelo dentário, os autores podem ter criado simetria adicional que mascarou as discrepâncias existentes entre o lado fissurado e não fissurado.” Para além disso, os autores referem que foram excluídos 4 pacientes da análise por ausência de incisivos e caninos.
	5. Viés de perda de dados	5.1. Os resultados estão descritos para todos os participantes? (Sem perdas)	NÃO	“48 pacientes preencheram os critérios de inclusão e foram convidados a participar do estudo. 15 pacientes foram contactados, mas recusaram-se a voltar à clínica. 8 pacientes foram perdidos durante o acompanhamento. Um total de 25 pacientes retornaram à clínica para avaliação.”
	6. Viés de medida dos desfechos	6.1. A medida do desfecho foi influenciada pelo conhecimento da intervenção?	NÃO	“Foi criada uma tabela para cegar o tratamento do paciente e mantida num computador protegido por senha e acessível apenas ao coordenador do estudo (RGF). Portanto, os examinadores ficaram completamente cegos quanto ao registo do tratamento do paciente durante a avaliação e análise.
	7. Viés de relato dos desfechos	7.1. Houve relato seletivo de determinado desfecho ou de determinado subgrupo?	PROVAVELMENTE NÃO	Nos resultados é apresentada a mediana e DP. A média e DP não é apresentada.

Maliha et al. (2020)				
	Domínios ROBINS-I	Principais subdomínios ROBINS-I	Julgamento Viés	Apoio ao julgamento - resposta às principais perguntas norteadoras de avaliação do risco de viés
Antes da intervenção	1. Viés por confundimento	1.1. A definição da intervenção está clara?	SIM	A intervenção está clara e bem descrita na secção de material e métodos.
		1.2. Há potencial para fatores de confundimento?	SIM	Os próprios autores reconhecem esses fatores. A avaliação inicial pré-tratamento das características basais/prognósticas de ambos os grupos (como é o exemplo da comparação inicial da gravidade e do lado da fenda em ambos os grupos), O tamanho da amostra é relativamente pequeno.
		1.3. Os autores controlaram os fatores de confundimento?	PROVAVELMENTE NÃO	Os autores controlaram o fator de confundimento relativo à quantidade de participantes presente em ambos os grupos (é praticamente a mesma). No entanto, embora reconhecidas, não foram tidas em consideração todas as variáveis de confundimento para posteriores análises.
	2. Viés de seleção dos participantes	2.1. Retrospectivos: a seleção de casos e controlos ocorreu na mesma população?	SIM	A seleção ocorreu na mesma população, mas provenientes de centros/ instituições diferentes. “Uma revisão retrospectiva de uma única instituição foi realizada em todos os pacientes não síndromicos com FLPU com registos clínicos disponíveis na idade de maturidade nasal ou após a mesma...Os pacientes do grupo Sem NAM tiveram cirurgias de fenda labial realizados em diversas instituições diferentes...”
Intervenção	3. Viés de classificação da intervenção	3.1. Os grupos estão bem definidos?	PROVAVELMENTE SIM	Os grupos encontram-se definidos na secção resultados e deviam estar explicados na secção de material e métodos.
		3.2. A definição da intervenção foi realizada antes da intervenção?	NÃO	Trata-se de um estudo retrospectivo pelo que a intervenção não foi definida <i>a priori</i> pelos autores ou pesquisadores do estudo.
		3.3. A classificação da intervenção foi afetada pelo conhecimento do resultado?	SEM INFORMAÇÃO	Sem informações.

Maliha et al. (2020)

	Domínios ROBINS-I	Principais subdomínios ROBINS-I	Julgamento Viés		Apoio ao julgamento - resposta às principais perguntas norteadoras de avaliação do risco de viés	
Após a intervenção	4. Viés de desvio da intervenção	4,1. O desvio da intervenção ocorrido foi maior do que o esperado?	PROVAVELMENTE SIM		Houve desvio da intervenção ou, mais especificamente, de co-intervenções reconhecida pelos autores “O estudo não controla a técnica cirúrgica que foi variável ao longo do estudo.” Para além disso, os pacientes NAM e Sem NAM foram operados por cirurgiões diferentes (viés introduzido por co-intervenções).	
	5. Viés de perda de dados	5.1. Os resultados estão descritos para todos os participantes? (sem perdas)	SEM INFORMAÇÃO		Os autores não descrevem perda de participantes. Não foi relatado nenhuma exclusão de participantes devido, por exemplo, a informações ausentes no registo eletrónico (como o status da intervenção ou de outras variáveis).	
	6. Viés de medida dos desfechos	6.1. Qual foi o método para medir o desfecho? Foi o mais indicado?	Objetivo	Subjetivo	Medidas objetivas de desfecho	Medidas subjetivas de desfecho
		6.2. A medida do desfecho foi influenciada pelo conhecimento da intervenção?	PROVAVELMENTE SIM	PROVAVELMENTE SIM	“Todas as medições foram concluídas no Dolphin Imaging and Management Software.”	Através de fotos 2D.
			SEM INFORMAÇÃO	PROVAVELMENTE NÃO	Na avaliação objetiva, não é referido qualquer cegamento para os avaliadores.	Para a avaliação subjetiva, é referido que os 3 avaliadores (2 cirurgiões e 1 ortodontista) encontravam-se cegos e não tinham operado nenhum dos pacientes incluídos no estudo. Não foi especificado o método de cegamento. Análise de confiabilidade intra-avaliadores.
7. Viés de relato dos desfechos	7.1. Houve relato seletivo de determinado desfecho ou de determinado subgrupo?	PROVAVELMENTE NÃO		Foram relatados todos os desfechos para ambos os grupos, incluindo a respetiva média e desvio padrão.		

AlHayyan et al. (2018)				
	Domínios ROBINS-I	Principais subdomínios ROBINS-I	Julgamento Viés	Apoio ao julgamento; resposta às principais perguntas norteadoras de avaliação do risco de viés
Antes da intervenção	1. Viés por confundimento	1.1. A definição da intervenção está clara?	SIM	A intervenção está clara e bem descrita na secção de material e métodos.
		1.2. Há potencial para fatores de confundimento?	SIM	O estudo por ser retrospectivo, naturalmente, apresenta maior suscetibilidade a vieses.
		1.3. Os autores controlaram os fatores de confundimento?	PROVAVELMNETE SIM	Os autores reconheceram, mas não controlaram todos os fatores de possível confundimento. Com efeito, não é dada a informação da gravidade inicial da fenda, assim como a idade inicial da terapia com NAM e a duração da terapia. Também não é tida em conta a técnica das cirurgias (queiloplastia, palatoplastia...) assim como a idade em que as mesmas foram realizadas.
	2. Viés de seleção dos participantes	2.1. Retrospectivos: a seleção de casos e controlos ocorreu na mesma população?	NÃO	O grupo FLPUC NAM compreendeu pacientes do Hospital Al-Amiri, cidade do Kuwait, China. O grupo FLPUC Sem NAM foi proveniente do Hospital especial King Faisal, cidade de Riade, Reino da Arábia Saudita. Todo o processo de seleção dos pacientes foi explicado em esquema.
Intervenção	3. Viés de classificação da intervenção	3.1. Os grupos estão bem definidos?	PROVAVELMENTE SIM	Os pacientes do grupo FLPUC NAM e FLPUC Sem NAM estão bem definidos, porém no grupo Sem FLP (morfologia normal) não é referida a proveniência dos seus participantes. "13 pacientes do com FLPUC do grupo Sem NAM e 13 controlos (sem histórico de fenda) foram pareados por idade e sexo com as crianças do grupo NAM."
		3.2. A definição da intervenção foi realizada antes da intervenção?	NÃO	Trata-se de um estudo retrospectivo pelo que a intervenção não foi definida <i>a priori</i> pelos autores ou pesquisadores do estudo.
		3.3. A classificação da intervenção foi afetada pelo conhecimento do resultado?	SEM INFORMAÇÃO	Sem informações.

AlHayyan et al. (2018)				
	Domínios ROBINS-I	Principais subdomínios ROBINS-I	Julgamento Viés	Apoio ao julgamento - resposta às principais perguntas norteadoras de avaliação do risco de viés
Após a intervenção	4. Viés de desvio da intervenção	4.1. O desvio da intervenção ocorrido foi maior do que o esperado?	SEM INFORMAÇÃO	Existiram fatores de possível confundimento causa-efeito, mas não se consegue concluir se essas variáveis de confusão influenciaram o resultado de forma significativa.
	5. Viés de perda de dados	5.1. Os resultados estão descritos para todos os participantes? (Sem perdas)	NÃO	Existiram perdas relatadas pelos autores. Os resultados foram descritos para todos os participantes que terminaram o acompanhamento e que cujos cuidadores consentiram participar no presente estudo.
	6. Viés de medida dos desfechos	6.1. A medida do desfecho foi influenciada pelo conhecimento da intervenção?	SEM INFORMAÇÃO	Não é referido qualquer cegamento do avaliador do desfecho. “Essas medidas foram realizadas por um único examinador (WA). A calibração intraexaminador foi realizada repetindo a análise de 10 fotografias controlo após intervalo de 1 semana.”
		6.2. Nas medidas do desfecho foram utilizados os métodos mais indicados? O método de medição foi o mesmo para os diferentes grupos?	PROVAVELMENTE SIM	O método de medição foi o mesmo para os diferentes grupos. Os autores do estudo reconhecem que o método de avaliação do desfecho utilizado pode não ter sido o mais preciso. “Este estudo também é limitado pelo facto de que as fotografias são uma representação bidimensional de um recurso tridimensional.”
	7. Viés de relato dos desfechos	7.1. Houve relato seletivo de determinado desfecho ou de determinado subgrupo?	PROVAVELMENTE NÃO	Foram relatados todos os desfechos. Os autores especificaram qual a precisão dos métodos que foram utilizados. Os testes estatísticos utilizados foram descritos de forma precisa. A média e desvio padrão são apresentados para todos os resultados.

Wolff et al. (2020)				
	Domínios ROBINS-I	Principais subdomínios ROBINS-I	Julgamento Viés	Apoio ao julgamento; resposta às principais perguntas norteadoras de avaliação do risco de viés
Antes da intervenção	1. Viés por confundimento	1.1. A definição da intervenção está clara?	SIM	A intervenção está clara e bem descrita na secção de material e métodos. "A terapia NAM consistiu em moldagem alveolar (6-8 semanas) e subsequente moldagem nasal (até à operação).
		1.2. Há potencial para fatores de confundimento?	SIM	O facto de ser um estudo retrospectivo por si só já se encontra mais propenso a vieses.
		1.3. Os autores controlaram os fatores de confundimento?	PROVAVELMENTE NÃO	Os autores reconheceram, mas não controlaram todos fatores de possível confundimento. O tamanho da amostra pequeno e não foi realizado nenhum cálculo amostral e/ou análise de poder. Os tempos de acompanhamento e, conseqüentemente, os intervalos de tempo entre a 1ª e 2ª fotografias para avaliação diferiram entre os grupos. Os fatores de confusão referentes às cirurgias foram minimizados, sendo que a queiloplastia e palatoplastia foram realizadas pelo primeiro autor e com as mesmas técnicas nos diferentes grupos.
	2. Viés de seleção dos participantes	2.1. Retrospectivos: a seleção de casos e controlos ocorreu na mesma população?	SEM INFORMAÇÃO	"O estudo inclui os dados arquivados do Departamento de Cirurgia Oral e Maxilofacial da Faculdade de Medicina da Universidade Técnica de Munique..." Não são fornecidos mais dados relativamente ao processo de seleção dos pacientes.
Intervenção	3. Viés de classificação da intervenção	3.1. Os grupos estão bem definidos?	PROVAVELMENTE SIM	Encontram-se definidos apenas na secção de resultados.
		3.2. A definição da intervenção foi realizada antes da intervenção?	NÃO	Trata-se de um estudo retrospectivo pelo que a intervenção não foi definida <i>a priori</i> pelos autores ou pesquisadores do estudo.
		3.3. A classificação da intervenção foi afetada pelo conhecimento do resultado?	SEM INFORMAÇÃO	Sem informações.

Wolff et al. (2020)

	Domínios ROBINS-I	Principais subdomínios ROBINS-I	Julgamento Viés		Apoio ao julgamento; resposta às principais perguntas norteadoras de avaliação do risco de viés	
Após a intervenção	4. Viés de desvio da intervenção	4.1. O desvio da intervenção ocorrido foi maior do que o esperado?	SEM INFORMAÇÃO		Existiram fatores de possível confundimento exposição-desfecho, mas não se consegue concluir se essas variáveis de confusão influenciaram o resultado de forma significativa.	
	5. Viés de perda de dados	5.1. Os resultados estão descritos para todos os participantes? (Sem perdas)	SEM INFORMAÇÃO		Não existiram perdas relatadas pelos autores. No entanto, é comum em estudos deste género existirem perdas.	
	6. Viés de medida dos desfechos	6.1. A medida do desfecho foi influenciada pelo conhecimento da intervenção?	Objetivo	Subjetivo	Medidas objetivas de desfecho	Medidas subjetivas de desfecho
			PROVAVELMENTE NÃO	PROVAVELMENTE NÃO	“Todas as medições foram realizadas por 2 investigadores independentes (LMR e FDG) que desconheciam o histórico de tratamento (Sem NAM versus NAM).”	“Trinta especialistas em cirurgia crânio-maxilofacial (CMF) que desconheciam o histórico de tratamento avaliaram o curso do tratamento e os resultados estéticos.”
		6.2. O método de medição foi o mesmo para os diferentes grupos?	SIM	SIM	O método de medição foi o mesmo para os diferentes grupos.	O método de medição foi o mesmo para os diferentes grupos.
	6.3. Nas medidas do desfecho foram utilizados os métodos mais indicados?	PROVAVELMENTE NÃO	PROVAVELMENTE NÃO	Os autores reconhecem que o método utilizado pode não ter sido o mais preciso. “Outra limitação é o uso de fotografias 2D, que não permitiram a avaliação adicional de outros parâmetros importantes, como comprimento da columela e perfil lateral.”		
7. Viés de relato dos desfechos	7.1. Houve relato seletivo de determinado desfecho ou de determinado subgrupo?	PROVAVELMENTE NÃO		Não foi apresentada a média. Os autores optaram por apresentar a mediana e o desvio padrão para cada resultado do desfecho. Foi calculada a confiabilidade intra-avaliadores e inter-avaliadores e a consistência das medidas realizadas pelos 2 avaliadores cegos. As diferenças entre os resultados Sem NAM e NAM dentro dos grupos de tipo de fenda e de gravidade correspondente foram analisadas com o teste U de Mann-Whitney. Foi considerado $P < 0,05$ como estatisticamente significativo.		

Anexo 2. Estudos excluídos.

Estudos excluídos		
Estudo	Motivo de exclusão	
Shetty et al. (2016)	População Desenho	População: Pacientes com FLPUC e FLPB Desenho: Ensaio clínico antes/depois
Liou et al. (2004)	Desenho	Estudo clínico antes/depois sem grupo controlo
Broder et al. (2017)	População Intervenção inespecífica	População: Pacientes com FLPUC e outros tipos de FLP Intervenção: Os autores apenas referem "NAM" sem mais detalhes
Fedeles et al. (2012)	Grupo de comparação	Comparação: Pacientes com FLPU incompleta
Singer et al. (2018)	Incerteza da intervenção	Autores utilizam o termo NAM mas não é especificado de forma clara se é o NAM descrito por Grayson – impossibilidade de contactar os autores.
Barillas et al. (2009)	Estudo não disponível na íntegra	Este estudo, pela leitura do título e resumo, parece cumprir os critérios de elegibilidade. Nesse sentido, os autores foram contactados, porém não foi obtida resposta.
Reyhani (2017)	Incerteza da intervenção	Autores desta tese correspondente a um estudo de coorte utilizam o termo NAM mas não é especificado de forma clara se é o NAM descrito por Grayson – impossibilidade de contactar os autores.
Mølsted et al. (2003)	Comparação entre centros	Estudo Eurocleft retrospectivo - Comparação das relações da arcada dentária (entre os centros) sem identificação de fatores causais específicos.
BRATTSTROM et al. (2003)	Comparação entre centros	Estudo Eurocleft retrospectivo – Comparação da forma craniofacial e nasolabial (entre os centros) sem identificação de fatores causais específicos.
Daskalogiannakis et al. (2010)	Comparação entre centros Desfecho	Estudo Americleft retrospectivo Desfecho: Forma craniofacial
Hathaway et al. (2010)	Comparação entre centros Intervenção	Estudo Americleft retrospectivo – Comparação realizada entre cinco centros e sem qualquer relação com a intervenção NAM Desfecho: relacionamento do arco dentário
Rau et al. (2015)	Estudo clínico antes e depois	Estudo não apresenta grupo de comparação
Restrepo et al. (2016)	Estudo clínico antes e depois	Estudo não apresenta grupo de comparação
Thakur et al. (2022)	Estudo clínico antes e depois	Estudo não apresenta grupo de comparação
Russell et al. (2011)	Comparação entre centros	Estudo Americleft – Comparação entre centros sem relação com a intervenção NAM

Estudos excluídos		
Estudo	Motivo de exclusão	
Kalaskar et al. (2021)	Comparação	Comparação: RCT compara o NAM intraoral com o NAM extraoral
Mercado et al. (2011)	Comparação entre centros	Estudo Americleft – Comparação entre centros sem relação com a intervenção NAM Desfecho: estética nasolabial
Singh et al. (2018)	Grupo de comparação	Comparação: Pacientes intervencionados com Figueroa NAM
Chen et al. (2015)	Grupo de comparação	Comparação: Pacientes intervencionados com Figueroa modificado
Kornbluth et al. (2018)	Incerteza da intervenção NAM (não especificado) e 3 grupos de comparação	Intervenção: NAM não especificado 3 grupos de comparação: Latham; McNeil e Sem NAM
Lião et al. (2012)	Grupo de comparação	Comparação: Pacientes intervencionados com Figueroa NAM
Monasterio et al. (2013)	Grupo de comparação	Comparação: elevador nasal dynacleft
Patel et al. (2015)	Desfechos	Desfechos: Custo, fardo e número de operações
Kalaskar et al. (2021)	Grupos de intervenção e comparação	Técnica modificada do método original - Liou NAM Intervenção: NAM intraoral Comparação: NAM extraoral
Rubin et al. (2019)	Desfecho	Desfecho: Crescimento e desenvolvimento craniofacial
Peanchitlertkajorn et al. (2018)	Incerteza exata da intervenção NAM e vários grupos de comparação	Estudo Americleft (5 centros): NAM não especificado Comparação: Outros métodos de OPS e SEM OPS
Akarsu-Guven et al. (2018)	Desfecho	Desfecho: Crescimento e desenvolvimento craniofacial
Abd El-Ghafour et al. (2020)	Intervenção	Intervenção: NAM sem bandagem labial
Abhinav et al. (2021)	Intervenção Grupo de comparação	Intervenção: NAM de Grayson modificado Grupo de comparação: Elevador nasal dynacleft
Ezzat et al. (2007)	Estudo clínico antes e depois	Estudo não apresenta grupo de comparação
Pai et al. (2004)	Estudo clínico antes e depois	Estudo não apresenta grupo de comparação

Estudos excluídos			
Abd El-Ghafour et al. (2020)	Monasterio et al. (2010)	Liou et al. (2007)	Bennun et al. (2009)
Kinouchi et al. (2018)	Chang et al. (2014)	Sabarinath et al. (2010)	Bongaarts et al. (2006)
Kuo et al. (2018)	Astani et al. (2018)	Cai et al. (2020)	Prahl et al. (2001)
Lião et al. (2018)	Cai et al. (2020)	Bonanthaya et al. (2019)	Prahl et al. (2003)
Chen et al. (2015)	Lee et al. (2008)	Garfinkle et al. (2011)	Noverraz et al. (2015)
Meazzini et al. (2010)	Bonanthaya et al. (2019)	Aslam et al. (2018)	El-Ghafour et al. (2022)
Lião et al. (2013)	Chay et al. (2015)	Butiani et al. (2020)	Khateeb et al. (2021)
Sisho et al. (2016)	Gibson et al. (2021)	Dinh et al. (2022)	Carter et al. (2023)
Yu et al. (2013)	Gongo et al. (2018)	Kurnik et al. (2021)	Generali et al. (2017)
Pfeifer et al. (2002)	Suri et al. (2012)	Punga et al, (2013)	Sforza et al. (2012)
Nayak et al. (2019)	Ahmed et al. (2019)	Mercado et al. (2007)	Chou et al. (2017)
Patel et al. (2015)	Jaeger et al. (2007)	Bennun et al. (1999)	Fuchigami et al. (2019)
Isogawa et al. (2010)	Burgaz et al. (2019)	Hathaway et al. (2010)	Bhutiani et al. (2020)
Sasaki et al. (2012)	Ezzat et al. (2007)	Aihara et al. (2021)	Yu et al. (2013)
Kinouchi et al. (2018)	Gomez et al. (2012)		