

## Fatores de Riscos na Fissura Labiopalatina Não Síndrômica

### Risk Factors in the Non-Syndromic Cleft Lip and Palate

Carla Meliso Rodrigues Silvestre<sup>ab</sup>; Renata Cristina Giroto Ferreira da Silva<sup>ab</sup>; Ageo Mario Candido da Silva<sup>a</sup>; Walkiria Shimoya Bittencourt<sup>ac</sup>; Yolanda Benedita Abadia Martins de Barros<sup>b</sup>; Cristhiane Almeida Leite<sup>\*ac</sup>

<sup>a</sup>Universidade de Cuiabá, Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ambiente e Saúde. MT, Brasil;

<sup>b</sup>Hospital Geral de Cuiabá. MT, Brasil.

<sup>c</sup>Universidade de Cuiabá, Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Odontológicas Integradas, MT, Brasil.

\*E-mail: [cristhianeite@hotmail.com](mailto:cristhianeite@hotmail.com)

---

#### Resumo

As anomalias craniofaciais representam um grupo amplo de malformações congênitas que afetam uma grande proporção da sociedade mundial. Entre essas se encontram as fissuras de lábio e/ou de palato, anomalia orofacial mais frequente entre os seres humanos que ocasionam problemas estéticos e funcionais nos indivíduos afetados. A etiologia das fissuras labiopalatinas isoladas ou não-sindrômicas é complexa e multifatorial, associadas a fatores hereditários e ambientais. Este estudo teve como objetivo relatar os fatores genéticos e ambientais associados à etiologia desse tipo de malformação, através de uma revisão narrativa de literatura, a partir das bases de dados: PubMed e Scielo. Os descritores utilizados foram: cleft palate AND cleft lip AND etiology AND risk factors. Incluíram-se artigos nos idiomas inglês e português publicados em periódicos nacionais e internacionais acerca da temática da pesquisa. Baseado na revisão de literatura se pode identificar que os fatores ambientais como: fumo, consumo de álcool, consumo de medicamentos, o não uso de suplementação com polivitamínicos e ácido fólico, exposição a agrotóxicos, idade dos genitores podem aumentar a chance de ocorrência das fissuras labiopalatinas. O acompanhamento gestacional durante o primeiro trimestre gestacional se faz necessário, a fim de monitorar os fatores de risco associados com as fissuras labiopalatinas não síndrômicas.

**Palavras-chave:** Fissura Palatina. Fenda Labial. Etiologia. Fatores de Risco.

#### Abstract

*Craniofacial anomalies represent a broad group of congenital malformations that affect a large proportion of world society. Among them are cleft lip and / or palate, the most frequent orofacial anomaly among human beings that cause aesthetic and functional problems in the affected individuals. The etiology of isolated or non-syndromic cleft lip and palate is complex and multifactorial, associated with hereditary and environmental factors. This study aimed to report the genetic and environmental factors associated with the etiology of this type of malformation through a narrative literature review conducted in October 2020, using the PubMed and Scielo databases. The keywords used were cleft palate AND cleft lip AND etiology AND risk factors. Articles in English and Portuguese published in national and international journals about the research theme were included. Based on the literature review, it can be identified that environmental factors such as smoking, alcohol consumption, medication consumption, the non-use of supplementation with multivitamins and folic acid, exposure to pesticides, age of parents can increase the chance of cleft lip and palate occurrence. Gestational monitoring during the first trimester of pregnancy is necessary in order to monitor the risk factors associated with non-syndromic cleft lip and palate.*

**Keywords:** Cleft Palate. Cleft Lip. Etiology. Risk Factors.

---

#### 1 Introdução

As anomalias craniofaciais representam um grupo amplo de malformações congênitas, que afetam uma grande proporção da sociedade mundial. Entre essas se encontram as fissuras labiopalatinas, anomalia orofacial mais frequente entre os seres humanos, com uma prevalência média mundial entre 1 e 2 indivíduos com fissura de lábio e/ou palato para cada 1.000 nascimentos, sendo que, no Brasil, a maioria dos estudos refere a ocorrência em torno de 01 caso para cada 650 nascidos (LIDRAL *et al.*, 2008; CYMROT *et al.*, 2010; FREITAS *et al.*, 2012).

As fissuras labiopalatinas são malformações complexas, que ocorrem entre a 4<sup>a</sup> e a 12<sup>a</sup> semana de vida intrauterina, período em que ocorre o desenvolvimento embrionário da face e palato, resultante da falha de fusão do lábio e palato

(FERGUSON, 1988).

São classificadas como fenda labial (FL) ou fenda palatina (FP), podendo ser um achado isolado ou ocorrer associados a outros distúrbios como as síndromes (GARLANTÉZEC *et al.*, 2009; FERGUSON, 1988).

A etiologia das fissuras labiopalatinas isoladas ou não-sindrômicas (FL/P e FP) é complexa e multifatorial, e são frequentemente associadas aos fatores genéticos e ambientais (MARTELLI *et al.*, 2010; LEBBY; TAN; BROWN; 2010; OMO-AGHOJA *et al.*, 2010; ZHANG *et al.*, 2011; DIXON *et al.*, 2011; WEHBY, 2013).

Na literatura são encontrados diversos fatores ambientais associados com a ocorrência de fissuras, entre esses se destacam o tabagismo, o etilismo, o uso de medicamentos, de dietas, a idade dos genitores e exposições a produtos químicos

como os agrotóxicos (WEHBY, 2013; SKULADOTTIR *et al.*, 2014; LEBBY; TAN; BROWN, 2010; SPINDER *et al.*, 2017; DUTRA; FERREIRA, 2017).

Este estudo teve como objetivo relatar os fatores genéticos e ambientais associados com a etiologia das fissuras orofaciais não sindrômicas.

## 2 Desenvolvimento

### 2.1 Metodologia

Realizou-se uma revisão narrativa de literatura com busca, nas bases bibliográficas Pubmed e Lilacs, utilizando unitermos em inglês e português. Os descritores utilizados foram: Cleft palate AND Cleft Lip AND etiology AND risk factors. A busca ocorreu no mês de outubro de 2020. Incluíram-se artigos nos idiomas inglês e português publicados em periódicos nacionais e internacionais acerca da temática da pesquisa, sem restrição do ano de publicação. Excluíram-se os artigos que associavam outros tipos de malformações ou aqueles em que não foi possível realizar a leitura do artigo na íntegra. Capítulos de livros, manuais, dissertações e teses com a mesma temática também foram considerados.

### 2.2 Etiologias

#### 2.2.1 Fatores ambientais

##### 2.2.1.1 Tabagismo

A maior parte da literatura menciona fumar como um fator de risco, que provoca numerosos tipos de malformações congênitas, incluindo fissura labial e fissura palatina. A proporção de mulheres, que fumam, nos países desenvolvidos, é atualmente estimada em 24%, enquanto nos países em desenvolvimento é em torno de 7%. Globalmente, os números dizem que a cada ano, aproximadamente, 12 milhões de mulheres fumam durante a gravidez (BARRERA; MEZAROBBA, 2016).

A fumaça do cigarro contém nicotina, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, alcatrão, partículas de carbono e monóxido de carbono. A exposição dessas substâncias nos tecidos embrionários depende do número de cigarros fumados, da frequência das tragadas, da profundidade da inalação, da transferência materno-embrionária e do metabolismo do embrião (MARTELLI *et al.*, 2015). Os maiores riscos decorrentes da exposição ao fumo materno, durante o período periconcepcional, levantam a possibilidade de que genes envolvidos em determinadas vias metabólicas possam desempenhar algum papel no desenvolvimento das fissuras.

Estudos do tipo caso controle, como o de Martelli *et al.* (2015), realizado em um Centro de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Minas Gerais, Brasil, entre fevereiro de 2009 e agosto de 2012, mostraram resultados consistentes com uma associação positiva entre tabagismo materno durante a gravidez e fissura labial/palatina, tendo 1,5 mais chance dessa ocorrência em mães fumantes. Leby, Tan, Brown (2010)

demonstraram que fumantes de cigarros apresentaram risco, significativamente, maior para dar à luz uma criança com fissura, quando comparados com não fumantes para todos os grupos étnicos do estudo quando combinados.

Kummet *et al.* (2016), baseados em 4 estudos epidemiológicos para avaliar associação ao fumo materno e o risco de fissuras, dividiram a população dos estudos em três grupos de pesquisa: mães não fumantes expostas à fumaça passiva; fumantes ativos não expostos a fumaça passiva e fumantes ativos expostos à fumaça passiva. O tabagismo ativo sozinho (sem exposição ao fumo passivo) foi associado a um aumento de 27% no risco de fissuras. Crianças de mães fumantes passivas também tiveram risco aumentado, sendo o risco ainda mais elevado para todos os tipos de fissuras em crianças de mães fumantes e que também foram expostas ao fumo passivo. Sabbagh *et al.* (2015), em uma revisão sistemática acerca da exposição materna ao fumo passivo em um ambiente, resultou em um aumento de 1,5 vezes no risco de fissuras. Outro estudo realizado, nos Estados Unidos, também encontrou associações entre exposição passiva ao fumo durante o período periconcepcional e risco aumentado de alguma malformação fetal, incluindo as fissuras orais (HOYT *et al.*, 2016). O tabagismo passivo de gestantes também foi associado com a ocorrência de fendas orais em seus filhos ( $p = 0,010$ ), no estudo de Altoé *et al.* (2020), observando associação ainda maior no grupo de crianças, cujo pai fumava mais de 21 cigarros por dia durante o primeiro trimestre da gravidez ( $p < 0,001$ ). Barrera e Mezarobba (2016), em uma revisão sistemática, com 30 artigos demonstraram que o fator de risco que apresentou a maior relação com o desenvolvimento de FL e FP foi o fumo. Neves *et al.* (2016) também revelaram uma associação significativa ( $P < 0,01$ ) entre tabagismo materno e a ocorrência de fissura labial e/ou palatina em uma subpopulação brasileira.

##### 2.2.1.2 Etilismo

Boyles *et al.* (2010), em um estudo de caso controle, realizado na Noruega com 483 latentes com fissuras (casos) e 503 crianças (controles), foi perguntado para as mães dos dois grupos sobre o consumo de álcool no primeiro trimestre gestacional, o número médio de dias por semana ou mês em que consumiram bebidas alcoólicas e o número médio de bebidas consumidas em cada ocasião. Como resultado, 3% das mães de controle e 7% das mães de casos relataram terem consumido uma média de 5 ou mais bebidas alcoólicas por ocasião durante o primeiro trimestre da gravidez. As mulheres que consumiram 5 ou mais bebidas alcoólicas durante o primeiro trimestre da gravidez tiveram um risco, significativamente, aumentado de fissuras orais. Concluíram os autores assim que tais efeitos teratogênicos do álcool podem ser sensíveis às diferenças genéticas no metabolismo alcóolico. Se a mãe e o feto tiverem reduzidas as suas taxas metabólicas, o consumo de álcool pela mãe poderá expor o

feto a concentrações elevadas por longos períodos de tempo. Já Lebbby, Tan e Brown (2010), em um estudo de caso controle, realizado com norte-americanos, avaliou os fatores maternos associados com fissuras orais, e não encontrou nenhuma associação entre fissuras e consumo materno de álcool.

Omo-Aghoja *et al.* (2010) encontraram uma associação entre a ingestão de álcool e desenvolvimento de fissura de palato, em mães que tomaram álcool, ocasionalmente ou regularmente. Além disso, notou-se que havia um aumento do risco de ter um filho com outros defeitos congênitos em mães que bebiam álcool durante a gravidez, especialmente, sindactilia e anomalias cardíacas congênitas.

Deroo *et al.* (2016), usando dados agrupados de cinco estudos caso-controles, demonstraram que o consumo materno de álcool, média de 5 doses de bebidas em um único momento, foi associado a um risco aumentado para fissura do tipo labial. O risco de ter uma criança com fissura labial em comparação com mães, que não bebiam, foi quase duas vezes maior quando a média de 5 doses ocorreu por três ou mais vezes durante o primeiro trimestre gestacional.

### 2.2.1.3 Medicamentos

O uso de medicamentos durante o primeiro trimestre gestacional, no qual o feto é mais susceptível, está associado ao aumento do risco de malformações ou fissuras orais (LOFFREDO *et al.*, 1994; DOLOVICH *et al.*, 1998; GONZÁLEZ *et al.*, 2008; HVIID, MOLGAARD-NIELSEN, 2011).

González *et al.* (2008), em seu estudo, identificaram que cerca de 15% das mães tinham utilizado medicamentos durante o primeiro trimestre da gravidez: antibióticos (38%), vitaminas (26%), contraceptivos e hormônios (11%), antitérmicos, analgésicos e medicamentos anti-hipertensores (6%), sugerindo que as fendas mais graves foram proporcionalmente relacionadas à história familiar de fissuras, consanguinidade, uso de medicamentos durante a gravidez ou risco ocupacional paterno.

Omo-Aghoja *et al.* (2010), em um estudo transversal, identificaram que 37 pacientes (54,4%) tinham uma história positiva de doença materna durante o curso da gravidez, necessitando de uso de medicamentos. Um total de 40 mães (58,8%) ingeriram medicamentos ortodoxos durante a gravidez e 15 mães (22,1%) tomaram medicamentos à base de plantas. Vinte e dois (32,4%) de tais mães ingeriram remédios usados de rotina durante o pré-natal, três mães (4,4%) antibióticos, enquanto outras três (4,4%) ingeriram antimaláricos, e um número significativo de mães (14,7%) tomaram medicamentos não especificados. Um aumento do risco relativo (OR = 2,35 IC = 0,58-9,47) foi observado na fissura de palato isolada e labial unilateral esquerda e fenda palatina em mães, que ingeriram medicamentos à base de plantas durante a gravidez.

Loffredo *et al.* (1994) referem o uso de anti-inflamatórios como fator de risco para fissuras labiais ou labiopalatinas,

principalmente, nos quatro primeiros meses de gestação. O uso de corticosteroides também é relatado, sendo que os de uso dermatológicos foram, significativamente, associados ao risco aumentado de fendas orofaciais (HVIID; MOLGAARD-NIELSEN, 2011). O autor refere que eles são comumente usados durante a gravidez para as várias condições de pele, tais como: o eczema e a psoríase. Nos seres humanos, os corticosteroides tópicos são, geralmente, considerados mais seguros do que os esteroides orais durante a gravidez, embora possam ser sistemicamente absorvidos, podendo atravessar a barreira da pele, e mesmo sendo de baixa potência, aproximadamente 15% da dose administrada pode atravessar a barreira placentária (HVIID; MOLGAARD-NIELSEN, 2011).

Em um estudo de metanálise obtido a partir de estudos de caso-controle para examinar se a exposição a benzodiazepínicos, comumente usados para a ansiedade, insônia e epilepsia, encontrou um aumento significativo do risco de malformações ou fissura oral isolada (DOLOVICH *et al.*, 1998).

### 2.2.1.4 Ingestão de vitaminas e ácido fólico

Nutrientes como folato, niacina, tiamina, vitaminas B6 e B12, riboflavina, zinco, aminoácidos e carboidratos têm sido associados com as malformações de células da crista neural, incluindo as fissuras labiopalatinas (WEHBY, 2013; OMO-AGHOJA *et al.*, 2010).

A capacidade de ácido fólico no período periconcepcional de prevenir a ocorrência de defeitos no tubo neural e seu possível efeito etiológico sobre fissuras orais tem gerado debate na literatura. Segundo Shaw *et al.* (2006), informações sobre fatores nutricionais como potenciais riscos de fissuras orofaciais são limitadas. Em seu estudo de caso controle realizado nos Estados Unidos, os autores investigaram a ingestão em mulheres de nutrientes no período periconcepcional, incluindo o ácido fólico, não encontrando riscos reduzidos para fissura labial ou fissura labiopalatina associados com a ingestão de suplementos vitamínicos maternos contendo ácido fólico. Foi observada a redução de 30% no risco de fissura labiopalatina com o aumento da ingestão de proteína total, de colina, e metionina. Para fissura palatina, o risco diminuído foi associado com o aumento da ingestão de cisteína. Os consumos de apenas dois micronutrientes, ferro e riboflavina, foram encontrados para reduzir o risco FLP, quando ajustados para outros nutrientes.

Esses dados são contrários aos encontrados em outras pesquisas. Há evidência na literatura publicada, de que a suplementação com ácido fólico durante a gravidez pode proteger contra as fissuras labiais e fissura labiopalatina. Badovinac *et al.* (2007), em estudo de metanálise de cinco estudos prospectivos e 12 estudos de caso controle, demonstraram uma associação estatisticamente significante entre a suplementação de ácido fólico e FL e FLP, as mães que tomaram suplementos contendo ácido fólico durante a

gravidez eram 33% menos propensas de terem um filho com qualquer fissura oral, 29% menos propensas em terem um filho com fissura labiopalatina, e 20 % menos probabilidades de terem um filho com FP, indicando assim um efeito protetor. Altoé *et al.* (2020) mostraram que a incidência de nascimentos de crianças com fissuras orais esteve fortemente associada com a não suplementação de ácido fólico pela mãe, no primeiro trimestre da gravidez ( $p < 0,001$ ), representando um aumento de 2,94 a 3,17 na chance de ocorrência de fissura oral.

Johnson e Little (2008) realizaram revisão sistemática e de metanálise conduzidos na Europa e América do Norte e mostraram que as mulheres que ingerem qualquer tipo de multivitaminas, antes ou durante a gravidez, tiveram um risco reduzido de fissura labial com ou sem fissura labiopalatina e em menor grau fissura somente de palato. Hao *et al.* (2015) também relatam que o uso de multivitaminas pré-concepcional está associado com diminuição do risco de fissuras orais. É difícil determinar qual o componente de multivitamina é responsável por esta redução do risco, porém mulheres que começaram a ingerir multivitaminas, antes da gravidez e continuaram durante a gravidez, tiveram um menor risco de terem um filho com fissura labial, fissura labiopalatina e fissura palatina, enquanto não houve mudança no risco para as mulheres que começaram após o período de tempo etiológico. Isso sugere que as multivitaminas, especialmente, quando iniciados antes da gravidez, podem proteger contra ter um filho com uma fissura, principalmente, se associados com outros comportamentos saudáveis, como não fumar ou beber álcool durante a gravidez (JOHNSON; LITTLE 2008).

### 2.2.1.5 Idade dos genitores

Martelli *et al.* (2010), um estudo de caso-controle, em um Serviço de Referência multiprofissional para deformidades craniofaciais no Estado de Minas Gerais, Brasil, avaliando 100 crianças com fissuras e 100 crianças sem alterações clínicas, verificaram uma associação entre idade materna e risco aumentado de fenda labial e fenda palatina. A idade materna mostrou significância estatística ( $p < 0,05$ ), observada também na regressão logística de análise multivariada. O intervalo de tempo de 26 a 35 anos e acima de 35 anos se mostrou com um risco reduzido de fissura labiopalatina (FLP) em comparação com mulheres com menos de 26 anos de idade. Já a idade paterna não mostrou associação estatisticamente significativa com FLP, quando avaliada sozinha ou associada com a idade materna. Leby, Tan e Brown (2010) também encontraram, em seu estudo, a idade materna aumentada associada ao risco, significativamente, menor em ter uma criança com fissura em todos os grupos raciais. Hao *et al.* (2015), em um estudo de caso controle, observaram que a distribuição da idade gestacional materna entre o grupo caso e grupo controle era significativamente diferente ( $p < 0,001$ ). As mães do grupo caso tiveram um percentual maior de idade jovem (menos de 25) do que aquelas do grupo de controle.

Já Omo-Aghoja *et al.* (2010), em um estudo transversal,

realizado em unidades maxilofaciais de um hospital universitário e em um hospital central na Nigéria, encontraram em seu estudo que a idade materna e paterna superior a 35 anos e 40 anos, respectivamente, foram observadas como fatores de risco significativos para o desenvolvimento de fissuras. A idade paterna superior a 40 anos foi associada com fissura palatina isolada, enquanto a idade materna superior a 35 anos foi associada com a fissura labial bilateral e fissura labiopalatina esquerda respectivamente.

Herkrath *et al.* (2012), em uma metanálise de revisão sistemática, não encontraram evidências em que pais e mães mais jovens tiveram um aumento no risco de terem filhos com fissuras orais não sindrômicas. Pais com 40 anos ou mais velhos mostraram uma probabilidade 58% maior em ter uma criança com fissura de palato em relação aos pais entre 20 e 39 anos. A probabilidade das mães com idade entre 35 e 39 anos terem uma criança com fenda palatina foi 20% superior em comparação a mães entre 20 e 29 anos. Além disso, mães com 40 ou mais anos tiveram 1,56 vezes mais probabilidade de terem filhos com fissura de lábio com ou sem fenda palatina em comparação com aquelas com idade entre 20 e 29 anos.

González *et al.* (2008) analisaram 1005 prontuários de pacientes fissurados de um hospital infantil no México, observando uma associação significativa entre a incidência de fissuras e idade paterna e materna, em que o maior número de casos de fissuras ocorreu na faixa etária dos pais entre 30 e 40 anos.

Já Neves *et al.* (2016), em um estudo transversal, realizado no Centro de Reabilitação Craniofacial no Hospital Geral de Cuiabá –Mato Grosso, não encontraram nenhuma associação entre a idade materna e paterna, na ocorrência de fissuras. No estudo, 60,34% das mães tinham entre 20 e 34 anos e 82,76% dos pais estavam com idade entre 20 e 39 anos no início da gravidez.

### 2.2.1.6 Exposição aos Agrotóxicos

A literatura refere vários estudos relacionados à exposição ocupacional com pesticidas e a prevalência de doenças congênitas, relatando entre as malformações as fissuras orais (DUTRA, FERREIRA, 2017; GARCÍA *et al.*, 1999; SILVA *et al.*, 2011). Em um estudo de caso controle, realizado na cidade de Petrolina, no Vale do São Francisco, com objetivo de avaliar a associação entre a exposição dos genitores aos agrotóxicos e o nascimento de filhos com doenças congênitas, houve maior exposição aos agrotóxicos durante a gestação em neonatos com defeitos congênitos (grupo caso) comparado ao grupo controle de crianças saudáveis. O risco foi aumentado quando pelo menos um dos genitores foi exposto ao agrotóxico (SILVA *et al.*, 2011).

Oliveira *et al.* (2014), em uma pesquisa de caso controle, realizado com 219 nascidos vivos com malformação congênita e 862 nascidos vivos sadios, analisaram a associação entre o uso de agrotóxicos e as malformações congênitas em 8 municípios com maior exposição aos agrotóxicos em Mato

Grosso. Demonstram que a exposição materna aos agrotóxicos nos períodos pós-fecundação (primeiro trimestre gestacional) e no período total (soma dos três meses antes da fecundação e o primeiro trimestre gestacional) estão associadas às malformações congênitas dos municípios selecionados, sendo que as populações intensamente expostas aos agrotóxicos apresentaram maior risco de malformações fetais. Dutra e Ferreira (2019), com objetivo de analisar a tendência de malformações congênitas associadas ao uso de agrotóxicos em microrregiões de Estados brasileiros, com maiores produções agrícolas, constataram que nas microrregiões do Estado de Mato Grosso, os riscos de malformações no período de 2000 a 2016 foram de 1,26, ou seja, estatisticamente significativos. A associação entre a exposição aos pesticidas e malformações congênitas também foi investigada em um estudo de caso controle realizado em crianças nascidas no Hospital Regional de Encarnacion, Itapúa-Paraguai, no qual os fatores de risco associados com a malformação ( $p < 0,02$ ) foram residir a menos de um quilômetro de campos que fazem uso de herbicidas (BENÍTEZ-LEITE; MACCHIL, 2009).

Os pesticidas também estão entre os agentes ambientais mais frequentemente examinados para investigação das fissuras orofaciais. Esses representam uma vasta gama de substâncias químicas utilizadas, como: herbicidas, inseticidas, fungicidas, e fumegantes (ROMITTI *et al.*, 2007).

Em pesquisa realizada por Xu *et al.* (2015), na qual se procurou determinar a associação dos fatores ambientais com a etiologia da fissura labiopalatina não síndrômica em 200 casos e 327 controles recrutados de um hospital materno infantil na China. O estudo encontrou como fatores, que aumentaram o risco de fissuras orais, a exposição a pesticidas e histórico familiar de fissura.

Suhl *et al.* (2018), em estudo de caso controle, com o objetivo de examinar a exposição ocupacional de inseticidas, herbicidas e fungicidas em pais de crianças com fissuras, encontraram uma associação, significativamente, positiva entre a exposição ocupacional paterna a pesticidas. Essa associação foi mais observada entre pais que foram potencialmente expostos aos inseticidas, fungicidas e herbicidas.

Romitti *et al.* (2007), em um estudo de metanálise, visando avaliar os efeitos da exposição aos pesticidas sobre o risco de fissuras orofaciais, a exposição ocupacional materna aos pesticidas foi associada a um risco elevado e significativo de fissuras. O mesmo foi encontrado em outros estudos como Spinder *et al.* (2017), um estudo de caso controle na Holanda, entre 1997 e 2013, em que também se investigava a associação entre a exposição ocupacional materna e fissuras, sendo que a exposição periconcepcional a pesticidas e inseticidas foram fatores de risco associados ao risco aumentado de fenda do tipo palatina. Hao *et al.* (2015), em um estudo de caso controle, de base hospitalar realizado na China no período de 2009 a 2014, encontraram significativa relação entre a exposição ocupacional materna para determinados agentes tóxicos,

como: pesticidas, solventes orgânicos, metais pesados, encontrando aumento de risco de fissuras labiopalatinas não síndrômicas.

Na Índia, um estudo de caso controle, ao longo de um período de cinco anos, também investigou o risco de exposição ao pesticida parental causar fissuras na região craniofacial. O estudo incluiu 179 casos de fissura e 200 controles e mostrou ao comparar os grupos, que o grupo caso foi altamente exposto aos pesticidas (55,3%) em comparação com apenas 4,5% nos controles. Esta diferença foi altamente significativa, mostrando o risco de exposição ao pesticida parental na ocorrência de fissuras. Os casos de fissura, que foram expostos aos pesticidas (86%), eram da área rural e os controles que não foram expostos (79 %) eram da área urbana, encontrando também estatisticamente significância ( $p < 0,001$ ), (BETTY *et al.*, 2015).

Já Yang *et al.* (2014), em estudo de caso controle, realizado na Califórnia, avaliaram a exposição residencial aos pesticidas agrícolas em áreas com alta taxa de usos de pesticidas. Os participantes foram expostos a 52 grupos de produtos químicos com base na proximidade residencial de 500 metros durante um mês antes e dois meses após a data relatada da gravidez. Os resultados mostraram que 38,5% das mães de crianças com fissura palatina e 37,9 das mães de criança com fissura labiopalatina tinham pesticidas aplicados próximo a residência, porém na análise estatística final concluíram que não houve associação entre a exposição residencial aos herbicidas e fissuras orais.

Rappazzo *et al.* (2016), em estudo de caso controle, também avaliaram a exposição química baseada nas culturas que estavam em um raio de 500 metros de residência materna, e seus resultados sugerem que vários defeitos de nascimento podem estar associados com a exposição aos pesticidas no início da gravidez, em que a fissura palatina e fissura labial com ou sem fenda palatina apresentaram ORs elevados para alguns níveis de exposição, porém nenhum padrão com níveis crescentes de exposição aos pesticidas foram detectados.

Em 1994, um estudo de caso controle, em moradores fora do município de São Paulo, observou como fatores de risco para o aparecimento de fissuras labial ou labiopalatina, a aplicação de pesticida e/ou herbicida na lavoura pela mãe, e fator de risco para fissura palatina a aplicação de pesticida e/ou herbicida pelo pai (LOFFREDO *et al.*, 1994). González *et al.* (2008), em um estudo retrospectivo de cinco anos, analisaram 835 prontuários de pacientes fissurados, também encontraram resultados semelhantes. A principal ocupação paterna foram as atividades agrícolas (44,7%), em relação à ocupação materna 35% declararam estar envolvidos em atividades agrícolas durante a semeadura e colheita sazonal. Os autores sugerem que a exposição materna a pesticidas pode ser um fator etiológico para fissuras.

A exposição ambiental também foi relatada por Leite *et al.* (2003), que através de um estudo de caso controle realizado

com crianças brasileiras, do Rio de Janeiro, associou que a combinação do uso doméstico rotineiro de inseticidas e visitas frequentes de pulverização, por órgãos públicos controladores de vetores, foram estimativas significativas de risco de fissuras, principalmente, no primeiro trimestre gestacional. Neste estudo, também foi fator de risco a proximidade residencial de áreas industriais. Shaw *et al.* (1999) relataram a exposição de mães a pesticidas usados para jardinagem doméstica, e observaram o aumento de risco para maioria das anomalias estudadas, incluindo as fissuras orais, o que corrobora com os achados da pesquisa de caso controle realizado por Heeren *et al.* (2003), na África do Sul, em que as mães expostas a pesticidas e produtos de jardinagem tiveram uma associação significativa a terem filhos com defeitos congênitos.

### 2.2.2 Fatores hereditários

A maioria dos pacientes com fissuras orais não tem história familiar positiva. Estudo realizado em 185 participantes, 65 (35,13%) apresentaram uma história positiva de fenda em suas famílias, enquanto 120 (64,86%) apresentaram uma história negativa (MARTELLI *et al.*, 2010). Omo-Aghoja *et al.* (2010), em estudo de corte transversal, realizado entre novembro de 2006 a Outubro de 2007, na Nigéria, dos 68 pacientes com fissuras, somente nove pacientes (13,2%) apresentaram história familiar de fenda palatina, quer isoladamente, ou com fissura labiopalatina. Dos 61 pais e 62 mães, um pai (1,5%) e 4 mães (5,9%) tinham fissuras. Além disso, havia história familiar positiva de 6 parentes maternos (8,8%) e um paterno. Quatro pacientes (5,9%) tinham irmãos com fissura. A fenda labial e a palatina bilateral foram os tipos de fendas mais notados associados ao histórico familiar.

Não há evidência sólida de que o FL / P é uma característica genética, porém há um risco 40 vezes de FL/ P entre os parentes, em primeiro grau de um indivíduo afetado, e há uma maior concordância em idênticos monozigóticos, em comparação aos gêmeos dizigóticos (LIDRAL *et al.*, 2008). Murray (2002), em estudo também com gêmeos, afirma que a concordância em monozigóticos varia entre 40% e 60%, e de 5% em gêmeos dizigóticos. A falta de concordância de 100% em gêmeos monozigóticos sugere que os acontecimentos genéticos isoladamente não são responsáveis para o fenótipo fissuras. Estudos moleculares identificaram variações que estão associadas com até 20% dos pacientes com fissura, estimando que 3-14 genes se interagem multiplicativamente, indicando assim que o FL/FP é uma doença heterogênea (LIDRAL *et al.*, 2008).

O mapeamento desses genes é difícil, uma vez que apenas uma porção dos indivíduos afetados terá uma mutação no mesmo gene, porém pesquisas já mapearam os genes D4S192, MSX1, TGFB3, RARA, MTHFR, GABRB3 e PVRL1, IRF6, TBX22, FGFR1, TGFA, TGFb3, RARA, NAT2 mostrando associação com as fissuras (MCINNES; MICHAU 2002; JUGESSUR; MURRAY, 2005). Contribuições dos genes individuais IRF6, MSX1 parecem explicar cerca de 15% de

fissuras isoladas (JUGESSUR; MURRAY, 2005).

Estudos epidemiológicos revelaram que a exposição a fatores ambientais como o fumo e álcool durante a gestação podem aumentar o risco de FL/FP em indivíduos geneticamente susceptíveis (LIDRAL *et al.*, 2008).

### 3 Conclusão

Baseado na revisão de literatura se pode identificar que os fatores ambientais, como: fumo, consumo de álcool, consumo de medicamentos, o não uso de suplementação com polivitamínicos e ácido fólico, exposição a agrotóxicos, idade dos genitores podem aumentar a chance de ocorrência das fissuras labiopalatinas. O acompanhamento gestacional durante o primeiro trimestre gestacional se faz necessário, a fim de monitorar os fatores de risco associados com as fissuras labiopalatinas não sindrômicas.

### Referências

- ALTOÉ, R. S. *et al.* Influence of parental exposure to risk factors in the occurrence of oral clefts. *J. Dent.*, v.21, n.2, p.119-126, 2020. doi: 10.30476/dentjods.2019.77620.0.
- BADOVINAC, R. L. *et al.* Folic acid-containing supplement consumption during pregnancy and risk for oral clefts: a meta-analysis. *Meta-Analysis*, v.79, p.8-15, 2007. doi: 10.1002/bdra.20315.
- BARRERA, C.; MEZAROBBA N. Maternal risk factors associated with cleft lip with or without cleft palate: A review. *Int. J. Odontostomat*, v.10, n.2, p.359-368, 2016. doi: 10.4067/S0718-381X2016000200025.
- BENÍTEZ-LEITE, S.; MACCHIL, M. L. Malformaciones congénitas asociadas a agrotóxicos. *Arch. Pediatr. Uruguay*, v.80, n.3, p.237-247, 2009.
- BETTY, J. A. *et al.* Parental Pesticidal exposure and risk of clefts in the craniofacial region: a case-control study in south India. *Int. J. Appl. Biol. Pharm. Technol.*, v.6, n.2, p.230-235, 2015.
- BOYLES, A. L. *et al.* Maternal alcohol consumption, alcohol metabolism genes, and the risk of oral clefts: a population-based case-control study in norway, 1996–2001. *Am. J. Epidemiol.*, v.172, n.8, p.924-931, 2010. doi: 10.1093/aje/kwq226.
- CYMROT, M. *et al.* Prevalência dos tipos de fissura em pacientes com fissuras labiopalatinas atendidos em um Hospital Pediátrico do Nordeste brasileiro. *Rev. Bras. Cirur. Plástica*, v.25, n.4, p.648-651, 2010. doi: 10.1590/S1983-51752010000400015.
- DEROO, L.A. *et al.* Maternal alcohol binge-drinking in the first trimester and the risk of orofacial clefts in offspring: a large population-based pooling study. *Eur. J. Epidemiol.*, v.31, p.1021-1034, 2016. doi: 10.1007/s10654-016-0171-5.
- DIXON, M.J. *et al.* Cleft lip and palate: synthesizing genetic and environmental influences. *Nat. Rev Genetics*, v.12, n.3, p. 167-178, 2011. doi: 10.1038/nrg2933.
- DOLOVICH, L. R. *et al.* Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *Meta-Analysis*, v. 317, n. 26, 1998. doi: 10.1136/bmj.317.7162.839.
- DUTRA, L. S.; FERREIRA, A. F. Associação entre malformações congênitas e a utilização de agrotóxicos em Monoculturas no Paraná, Brasil. *Saúde Debate*, v.41, p.241-253, 2017. doi: 10.1590/0103-11042017S220.

- DUTRA L.S.; FERREIRA, A.P. Tendência de malformações congênitas e utilização de agrotóxicos em commodities: um estudo ecológico. *Saúde Debate*, v.43, n.121, p.390-405, 2019. doi: 10.1590/0103-1104201912108.
- GARCÍA, A.M. *et al.* Parental agricultural work and selected congenital malformations. *Am. J. Epidemiol.*, v.149, n.1, p.64-74, 1999. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009729.
- GARLANTÉZEC, R. *et al.* Maternal occupational exposure to solvents and congenital malformations: a prospective study in the general population. *Occup. Environmental Med.*, v.66, p.456-463, 2009. doi: 10.1136/oem.2008.041772.
- GONZÁLEZ, B. S. *et al.* Oral clefts a retrospective study of prevalence and predisposal factors in de state of Mexico. *J. Oral Sci.*, v.50, n.2, p.123-129, 2008. doi: 10.2334/josnurd.50.123.
- FERGUSON, M.W.J. Palate development. *Development 103 Supplement*, p. 41-60, 1988.
- FREITAS, J.A.S. *et al.* Rehabilitative treatment of cleft lip and palate: experience of the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies/USP (HRAC/USP) – Part 1: overall aspects. *J. Appl. Oral Sci.*, v.13, p.9-15, 2012. doi: 10.1590/S1678-77572012000100003.
- HAO, Y. *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*, v.7, p.7172-7184, 2015. doi: 10.3390/nu7095328.
- HEEREM, G.A.; TYLER, J.; MANDEYA, A. Agricultural chemical exposure and birth defects in the Eastern Cape Province, South Africa A case-control study. *Environ. Health Global Access Scienc Source*, p.1-8, 2003.
- HERKRATH, A.P.C.Q.H. *et al.* Parental age as a risk fator for non-syndromic oral clefts: A meta-analysis. *J. Dent.*, v.40, p.3-14, 2012.
- HOYT, A.T. *et al.* Associations between maternal periconceptional exposure to secondhand tobacco smoke and major birth defects. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.215, n.5, p.1-11, 2016. doi: 10.1016/j.ajog.2016.07.022.
- HVIID, A.; MOLGAARD-NIELSEN, D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ*, v.183, n.7, p.796-804, 2011. doi: 10.1503/cmaj.101063.
- JOHNSON, C.Y.; LITTLE, J. Folate intake, markers of folate status and oral clefts: is the evidence converging? *Int. J. Epidemiol.*, v.37, p.1041-1058, 2008. doi: 10.1093/ije/dyn098.
- JUGESSUR, A.; MURRAY, J.C. Orofacial clefting: recent insights into a complex trait. *Current Op. Genetics Develop.*, v.15, n.3, p.270-278, 2005. doi: 10.1016/j.gde.2005.03.003.
- KUMMET, C. M. *et al.* Passive Smoke Exposure as a Risk Factor for Oral Clefts - A Large International Population-Based Study. *Am. J. Epidemiol.*, v.183, n.9, p.834-841, 2016. doi: 10.1093/aje/kwv279.
- LEBBY, K.D.; TAN, F.; BROWN, C.P. Maternal factors and disparities associated with oral clefts. *Ethnicity & Disease*, v. 20, n. 1, p. S1-146-9, 2010.
- LEITE, I.C.G.; PAUMGARTTEN, F.J.R.; KOIFMAN, S. Orofacial clefts in the newborn and environmental and occupational parental exposures: a case-control study in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Bras. Saúde Materno Infantil*, v.3, n.4, p.401-409, 2003. doi: 10.1590/S1519-38292003000400005.
- LIDRAL, A.C; MORENO, L.M.; BULLAR, S.A. Genetic factors orofacial clefting. *Seminars in Orthodontics*, v.14, n.2, p.103-114, 2008. doi: 10.1053/j.sodo.2008.02.002.
- LOFFREDO, L.C.M. *et al.* Fissuras lábio-palatais: estudo caso-controle. *Rev. Saúde Pública*, v.28, n.3, p.213-217, 1994. doi: 10.1590/S0034-89101994000300009.
- LOFFREDO, L.C.M.; FREITAS, J.A.S.; GRIGOLLI, A.A.G. Prevalência de fissuras orais no Brasil. *Rev. Saúde Pública*, v.35, n.6, p.571-575, 2001. doi: 10.1590/S0034-89102001000600011.
- MARTELLI, D.R. *et al.* Analysis of familial incidence of non-syndromic cleft lip and palate in a Brazilian population. *Med. Oral Patol. Oral Cirug Bucal*, v.15, n.6, p.898-901, 2010. doi:10.4317/medoral.15.e898.
- MARTELLI, D.R.B. *et al.* Association between maternal smoking, gender, and cleft lip and palate. *Braz. J. Otorhinol.*, v.81, n.5, p.514-519, 2015. doi: 10.1016/j.bjorl.2015.07.011.
- MCINNES, R.R.; MICHAUD. J. Developmental biology: frontiers for clinical genetics. *Clin. Genetics*, v. 61, p. 248-256, 2002.
- MURRAY, J.C. Gene environment causes of cleft lip and/or palate. *Clin. Genetics*, v.61, n.4, p.248-256, 2002. doi: 10.1034/j.1399-0004.2002.610402.
- NEVES, A.T.C. *et al.* Environmental factors related to the occurrence of oral clefts in a Brazilian subpopulation. *Nigerian J. Med.*, v.57, p.167-172, 2016. doi: 10.4103/0300-1652.184064.
- OLIVEIRA, N.P. *et al.* Malformações congênitas em municípios de grande utilização de agrotóxicos em Mato Grosso, Brasil. *Ciênc. Saúde Coletiva*, v.19, n.10, p.4123-4130, 2014. doi: 10.1590/1413-812320141910.08512014.
- OMO-AGHOJA, V.W. *et al.* Antenatal determinants of oro-facial clefts in Southern Nigeria. *African Health Scie.*, v. 10, n. 1, 2010.
- RAPPAZZO, K.M. *et al.* Maternal residential exposure to agricultural pesticides and birth defects in a 2003-2005 north carolina birth cohort. *Birth Defects Res. Part A: Clin. Mol. Teratol.*, v. 106, n. 4, p. 240-249, 2016. doi: 10.1002/bdra.23479.
- ROMITTI, P.A. *et al.* Meta-analysis: pesticides and orofacial clefts. *Cleft Palate-Craniofacial J.*, v.44, n.4, 2007. doi: 10.1597/06-100.1.
- SABBAGH, H.J. *et al.* Passive smoking in the etiology of non syndromic orofacial clefts: a systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, v.10, p.3, p.1-21, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0116963.
- SILVA, S.R.G. *et al.* Defeitos congênitos e exposição a agrotóxicos no Vale de São Francisco. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, v.33, n.1, p.20-26, 2011.
- SOUSA, G.F.T.; RONCALLI, A. G. Orofacial clefts in Brazil and surgical rehabilitation under the Brazilian National Health System. *Brazilian Oral Research*, v. 31, p. 1-10, 2017. doi: 10.1590/1807-3107bor-2017.vol31.0023.
- SHAW, G. M. *et al.* Maternal Pesticide Exposure from Multiple Sources and Selected Congenital Anomalies. *Epidemiology*, v. 10, n. 1, p. 60-66, 1999.
- SHAW, G. M. *et al.* Nutrient Intakes and Oral Cleft Risks. *Epidemiology*, v.17, n.3, 2006. doi: 10.2307/20486215.
- SKULADOTTIR, H. *et al.* First-trimester non-systemic corticosteroid use and the risk of oral clefts in Norway. *Ann. Epidemiol.*, v.24, n.9, p.635-640, 2014. doi: 10.1016/j.annepidem.2014.06.005.
- SPINDER, N. *et al.* Maternal occupational exposure and oral clefts in offspring. *Environmental Health*, v. 6, n. 83, 2017. doi 10.1186/s12940-017-0294-5.
- SUHL, J. *et al.* Parental occupational pesticide exposure and

nonsyndromic orofacial clefts, the National Birth Defects Prevention. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, v. 15, n. 9, p. 641-653, 2018. doi: 10.1080/15459624.2018.1484127.

WEHBY, G. L. Avançando e priorizando a pesquisa sobre fissuras orais no Brasil. *Jornal de Pediatria*, v. 89, n. 2, p. 112-115, 2013. doi: 10.1016/j.jped.2013.03.010.

YANG, W. *et al.* Residential agricultural pesticide exposures and risk of neural tube defects and orofacial clefts among offspring in the San Joaquin Valley of California. *Am. J. Epidemiol.*, v. 176, n.

6, 740-748, 2014. doi: 10.1093/aje/kwt324.

XU, L. I. F. *et al.* A case-control study of environmental risk factors for nonsyndromic cleft of the lip and/or palate in Xuzhou. *Biomed. Environ. Sci.*, v.28, n.7, p.535-538, 2015. doi:10.3967/bes2015.076.

ZHANG, B. *et al.* Maternal cigarette smoking and associated risk of having a child with orofacial clefts in China: A case control study. *J. Cranio-Maxilo Facial Surg.*, v. 39, n. 5, p.313-318, 2011. doi: 10.1016/j.jcms.2010.07.005.