**REVISÃO DE LITERATURA *REVIEW OF THE LITERATURE***

### ETIOLOGIA DAS FISSURAS LABIO-PALATINAS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

***ETIOLOGY OF CLEFT LIP AND PALATE: A REVIEW OF LITERATURE***

Samário Cintra Maranhão\* Jamile de Oliveira Sá\*

Leticia Telles\*\* Sílvia Regina de Almeida Reis\*\*\* Alena R. A. Peixoto Medrado\*\*\*\*

**Unitermos**

Fenda labial.

Anormalidades congênitas.

Etiologia das fis- suras.

**Resumo**

As fendas labiais, labiopalatinas e palatinas são anomalias resultantes de de- feitos na fusão dos processos craniofaciais. Estas alterações apresentam uma incidência variada e são mais comuns na forma não sindrômica (FL/PNS). A etiologia desta anomalia é considerada multifatorial, com fortes evidências da interferência de fatores genéticos e ambientais. Etnia, uso de tabaco e álcool são exemplos de fatores que interferem no risco para o desenvolvimento das fissuras. O completo entendimento deste conjunto de fatores é fundamental para a formulação de estratégias para o desenvolvimento de novos estudos que objetivem relacionar o desenvolvimento das fissuras e as suas condicionantes genéticas e ambientais. Um levantamento epidemiológico alicerçado em uma sólida base teórica se desenvolve de forma mais objetiva e eficaz. A posse deste conhecimento permitirá, *a posteriori*, o entedimento de dados coletados e o desenvolvimento de estratégias de intervenção com finalidade preventiva.

**Uniterms**

Cleft lip,

Congenital abnormalities, Etiology of clefts.

**Abstract**

The cleft lip with or without cleft palate and the isolated cleft palate are abnormalities resulting from defects on the fusion of the craniofacial processes. These changes have an varied incidence and are more common in non syndromic form (NSCL/P). This anomaly etiology is considered multifactorial, with strong evidence of interference of genetic and environmental factors. Ethnicity, use of tobacco and alcohol are examples of factors that contribute to clefts development. The complete understanding of this set of factors is important to the creation of strategies for the development of new studies that aim to relate the development of clefts and their genetic and environmental determinants. An epidemiological survey grounded on a solid theoretical basis develops more objectively and effectively. This knowledge possession will allow the understanding of collected data and development of intervention strategies for primary prevention.

\* Aluno de pós-graduação do Mestrado Profissionalizante em Odontologia, área de concentração em Estomatologia, EBMSP.

\*\* Acadêmica do curso de Odontologia da FAINOR.

\*\*\* Doutora em Patologia e Professora Adjunto do curso de Odontologia da EBMSP.

\*\*\*\* Doutora em Patologia Humana e Professora Adjunto do curso de Odontologia da EBMSP.

**INTRODUÇÃO**

As fissuras lábio-palatinas (FL/P) são defeitos congênitos comuns em humanos que podem ocorrer como característica de uma síndrome ou como consequência de alterações cromos- sômicas causadas por fatores ambientais como a exposição materna a determinados agentes teratogênicos durante a gestação. A maioria das fissuras ocorre como fenômeno isolado, sem qualquer outra anomalia orgânica associada1.

As FL/P são divididas em três grupos princi- pais: fissura labial isolada (FL), fissura labial com fissura palatina (FLP) e fissura palatina isolada (FP). Evidências embriológicas e epidemiológi- cas demonstraram que as fendas palatinas isola- das constituem uma entidade distinta das FLs e FLPs, que são consideradas variantes do mesmo defeito e classificadas como um único grupo, designado FL/P2. Contudo, estudos recentes de genética molecular não sugerem o agrupa- mento das FLs e FLPs em um único grupo3,4,5. A prevalência das fissuras labiais/palatinas não sindrômicas (FL/PNS) é de 1 a cada 500 a 2000 nativivos na população mundial, dependendo da origem geográfica, etnia, gênero e padrão socioeconômico da população estudada5,6,7. Populações asiáticas e ameríndias apresentam as maiores prevalências de FL/PNS, estando os caucasianos em posição intermediária e os africanos e seus descendentes, os menos acome- tidos5,8. A prevalência entre os latino-americanos é menor do que em americanos caucasianos, mas ainda é superior àquela descrita entre os afroamericanos7.

A existência de um componente hereditário associado ao desenvolvimento das FL/PNS, foi primeiramente observada em 1946, por Fogh-

-Andersen9. Contudo, fatores ambientais tam- bém podem estar associados. Assim, as fissuras possuem uma etiologia considerada multifato- rial, com alta taxa de recorrência familiar8,10.

FL e FLP têm maior incidência do que as FP, sendo que os homens são duplamente mais afetados do que as mulheres. Para as FP, esta relação é de 0,73:17. Ainda, considerando a lo- calização da lesão, o lado esquerdo da maxila é mais acometido do que o direito (2:1)7. No Bra- sil, num estudo publicado em 2001, Loffredo11 e colaboradores observaram uma prevalência de 0,19 casos de fissuras orofaciais para cada 1000 nascidos vivos, numa análise que durou 20 anos no Hospital para Reabilitação de Ano- malias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (Centrinho), Bauru-SP. Estudo posterior

realizado neste mesmo centro encontrou uma maior frequência das FLP (37,1%) do que as ou- tras variantes, além de um predomínio do gênero masculino, tendo sido as mulheres mais afetadas quando se considerou as FP isoladas12. Coletta e cols13 analisaram a prevalência de FL/PNS no Centro para Reabilitação de Anomalias Cranio- faciais da Universidade de Alfenas, Alfenas-MG. Este estudo, concluído em 2006, que levou em consideração o número de nascidos vivos com e sem FL/PNS na região sul do Estado de Minas Gerais, obteve prevalência de 1,46 casos de FL/ PNS para cada 1.000 nativivos, com uma maior frequência em crianças caucasianas do gênero masculino14. Outro trabalho, realizado pelo mesmo grupo e publicado em 2007, observou maior frequência de FLP (39,68%), seguida por FL (38,09%) e FP (22,23%)15. Esta pesquisa tam- bém demonstrou que a relação entre homens e mulheres foi de 1,3:1, sendo os homens 2,57 vezes mais atingidos por FLP do que as mulhe- res. As FL unilaterais foram mais frequentes que as bilaterais15. Um estudo conduzido no muni- cípio de Campos dos Goyatazes-RJ encontrou uma prevalência similar àquela observada no sul do estado de Minas Gerais, demonstrando uma incidência de 1,35 casos de FL/PNS para cada

* 1. nativivos16. Em 2009, Rodrigues e Cols17 relataram 5.764 novos casos de fissuras orofa- ciais em várias regiões do Brasil e encontraram uma prevalência estimada de 0,36/1.000 casos em um período de 5 anos, com uma proporção de 1,6 homens para cada mulher.

O objetivo do presente trabalho é compilar estudos que avaliaram aspectos epidemioló- gicos das FL/PNS em diferentes populações, sedimentando o conhecimento sobre este tema e possibilitando uma análise dos aspectos mais importantes a serem estudados. Tal conheci- mento permitirá a seleção, dentre as variáveis envolvidas, daquelas reconhecidamente mais importantes a serem analisadas e relacionadas à etiopatogenia das fissuras estudadas.

**REVISÃO DE LITERATURA**

Estudos prévios observaram que, além de fatores genéticos, condições ambientais também podem ser importantes na etiologia das FL/PNS. Dieta e suplementação vitamínica materna, alcoolismo, tabagismo, exposição à fumaça do tabaco, teratógenos no ambiente de trabalho e em casa, e uso de alguns medicamentos durante o primeiro trimestre de gestação, têm sido des- critos como fatores importantes8,18.

### Deficiências nutricionais

O estado nutricional materno é uma variável já associada às fissuras19. No entanto, a avaliação da ingestão alimentar e as medições bioquímicas do estado dietético representam um desafio e, geralmente, não são disponíveis nas populações carentes, as quais abrigam a grande maioria dos casos de FL/PNS19. Mesmo assim, uma alimenta- ção rica em frutas e vegetais contendo folato, zin- co, niacina, ácido ascórbico, ferro e magnésio, no período de periconcepção, parece reduzir o risco de FL/PNS19. Além disso, estudos demons- traram que a suplementação alimentar materna com multivitaminas no primeiro trimestre ges- tacional parece diminuir o risco de filhos com FL/PNS11. Em uma meta-análise sobre a relação entre deficiências nutricionais maternas e fissuras, o uso de complexos multivitamínicos reduziu em 25% a prevalência de FL/PNS20. Em adição, um estudo recente com a população chinesa demonstrou que variantes alélicas do gene IRF6 podem influenciar o risco de FL/PNS por meio de interações com suplementação vitamínica e exposição ao tabaco21.

Dados experimentais e epidemiológicos suge- rem que a ingestão de ácido fólico por meio de suplementos vitamínicos um mês antes da ges- tação e durante o primeiro trimestre gestacional, período de formação e fusão do lábio e palato, parece ter um efeito protetor para o desenvolvi- mento de FL/PNS22,23,24.

Em um dos mais recentes estudos de meta-

-análise, Johnson e Little20 estimaram uma redu- ção de aproximadamente 18% no risco de FL e FLP com o uso de suplementos contendo ácido fólico, mas nenhuma redução significante para FP foi observada. Wilcox e Cols25. realizaram um estudo caso-controle com a população no- rueguesa, acompanhando a população nascida entre 1996 e 2001. Encontraram 676 nascidos com fissuras orais neste período. Definiram os níveis de ingestão materna de ácido fólico e de suplementos vitamínicos para este grupo e para um grupo controle através da aplicação de um questionário. Após a eliminação de outras va- riáveis, observaram que a suplementação com 400µg ou mais de ácido fólico por dia durante o primeiro trimestre da gravidez parece reduzir o risco para o desenvolvimento de fenda labial isolada ou fenda labiopalatina em aproximada- mente um terço, sem efeito aparente relacionado às fissuras palatinas isoladas. O uso de suple- mentos vitamínicos e uma alimentação rica em vegetais também exerceu efeito protetor para o desenvolvimento de fissuras orofaciais, mas este efeito foi pequeno.

Badovinac e Cols26 estimaram uma redução de aproximadamente 28% e 20% para o risco de FL/P e FP isolada, respectivamente, quando do uso de suplementos multivitamínicos. Embora muitos estudos sugiram um efeito benéfico do ácido fólico na diminuição da incidência de FL/ PNS, os resultados ainda são considerados in- consistentes quanto a esse efeito, bem como se a proteção se estende a todos os tipos de fissura27.

### Fatores genéticos

Muitos estudos têm observado o potencial de alguns genes em induzir mudanças patológicas no complexo orofacial. A pesquisa de polimor- fismos genéticos associados à etiologia de FL/ PNS tem registrado avanços importantes. Essas pesquisas genéticas visam esclarecer os mecanis- mos envolvidos na etiologia desta alteração nas diferentes populações e contribuir na previsão do risco de recorrência de tais defeitos. A interação entre fatores ambientais e genéticos tem sido sugerida como possível fator causal das FL/PNS36. Muitos estudos genéticos utilizando diferen- tes estratégias, incluindo estudos de ligação, caso-controle ou com trios, sequenciamento direto do DNA e mais recentemente, estudos de associação de larga escala genômica (GWAS), que são baseados na comparação de vários polimorfismos comuns entre casos e controles, identificaram a maior parte dos genes e regiões cromossômicas candidatos à etiologia das FL/PNS que conhecemos atualmente28,29. Em particular, os recentes GWAS abrangendo diversas populações revelaram os polimorfismos situados nos loci 1p22.1 (rs560426)30, 1q32 (rs2013162)4,31, 8q24 (rs987525 e rs1530300)30,32, 9q22 (rs1443434 e rs3758249)33, 10q25.3 (rs7078160)34, 18q22

(rs17085106) e 20q12 (rs13041247)35 como mar- cadores de suscetibilidade ao desenvolvimento de FL/PNS. Embora em um estudo recente de meta-

-análise Ludwig e colaboradores36 confirmaram a participação de várias destas regiões na etiologia das fissuras, os marcadores no gene IRF64 e na região intragênica 8q2432,37,38 foram confirma- dos em diferentes populações. Nikopensius e Cols39 fizeram um estudo com populações da Estônia e Lituânia, no qual recrutaram fissurados das clínicas de Ortodontia e estabeleceram um mapeamento genético para estes e para grupos controle. Conseguiram estabelecer uma relação direta entre polimorfismos no locus rs987525 e o desenvolvimento de fissuras labiais e labiopa- latinas não sindrômicas, embora o mecanismo biológico pelo qual tal polimorfismo exerce seu efeito ainda não esteja esclarecido.

Entre os diferentes fatores que podem contri- buir para uma discordância com os resultados dos estudos de larga escala genômica estão provavelmente a heterogeneidade de fatores genéticos responsáveis por esta condição, a influência de fatores ambientais na modulação dos genes relacionados a alteração e as dife- renças étnicas de cada população. A estrutura populacional, resultado da composição (mistu- ra) étnica, é outro fator que pode influenciar e dificultar a busca por marcadores genéticos das FL/PNS, principalmente em países com histórico recente de miscigenação.

### Etnia

Sabe-se que a população brasileira apresenta a característica de ser altamente miscigenada. Durante o período de colonização, diversos povos vieram a ocupar o território brasileiro, em sucessivas ondas migratórias. Portugueses, alemães, italianos e espanhóis, além dos africa- nos trazidos como escravos, aqui se instalaram, alterando a composição étnica da população ameríndia que já ocupava o território40. Essa heterogeneidade foi documentada em vários estudos genéticos que utilizaram marcadores uniparentais ou autossômicos para demonstrar um típico (embora não seja um padrão uniforme) perfil tri-étnico (Europeu, Africano e Ameríndio) da população brasileira40. Sendo um país com dimensões geográficas expressivas, o processo de colonização e imigração não ocorreu de maneira uniforme quando se compara as di- ferentes regiões geográficas do país. Enquanto no Nordeste do país a contribuição africana é alta e na região Norte a contribuição dos nativos americanos é marcante, a influência de ameríndios e africanos na região Sul é bem menos pronunciada40,41. Contudo, em um estudo recente foi demonstrado que independente da região do país, a contribuição européia é a mais prevalente, provavelmente devido a imigração de 6 milhões de europeus durante os séculos XIX e XX em um fenômeno descrito com “bran- queamento” do Brasil42.

Considerando as doenças de origem multi- fatorial como as FL/PNS, a principal fonte de conhecimento da composição genética da po- pulação está em estudos caso-controle, que são geralmente os mais utilizados. Diferenças entre os grupos podem induzir interpretações errôneas dos resultados, dificultando a visão global e o melhor conhecimento da doença. Tradicional- mente os estudos tendem a controlar os grupos (pareá-los) quanto à raça/etnia pela cor de pele.

Contudo, nem a cor da pele ou características associadas (estilo do cabelo, formato do nariz e espessura do lábio) nem a região de origem po- dem adequadamente diferenciar uma população miscigenada43. Por exemplo, 87% dos brasilei- ros apresentam mais de 10% de ancestralidade africana e 48% dos afrodescendentes brasileiros se autoclassificam como brancos43. Contudo, existem muitos outros exemplos que poderiam ser utilizados para explicar tal influência.

O polimorfismo rs1801133 é um bom exemplo da importância da relação entre etnia e fatores genéticos. Ele resulta na substituição de um aminoácido alanina por uma valina na posição 222 do produto protéico (c.677C>T, Ala222Val) e na presença do alelo T, a atividade da enzima MTHFR é reduzida, diminuindo a conversão do 5,10-CH2THF em 5-CH3THF e, conseqüentemente, aumentando a quantidade de 5,10-CH2THF disponível para a síntese de pirimidinas, reduzindo desta forma possíveis danos na síntese de DNA44. Este polimorfismo tem sido amplamente estudado como fator de risco para FL/PNS, porém os resultados são controversos. A presença do alelo variante T au- mentou, reduziu ou até mesmo não apresentou nenhuma correlação com o desenvolvimento de FL/PNS em diferentes populações e as diferenças entre os grupos étnicos podem ter contribuído para tal divergência de resultados. Zhu e cola- boradores45 revelaram uma associação distinta deste polimorfismo entre populações chinesas com etnias diferentes. Uma associação entre o alelo T e o risco de desenvolvimento de fissura foi observada na população do Norte da China, mas nenhuma correlação foi observada na po- pulação sulista. Este mesmo efeito é observado em grupos europeus com etnias diferentes. En- quanto o polimorfismo rs180113 não apresentou nenhum efeito na população da Europa Central (origem em países como Alemanha, Áustria, Suíça, Bélgica, Holanda, Luxemburgo, Polônia, Republica Checa, Eslováquia, entre outros)46, uma forte associação entre o alelo raro T e um risco aumentado para FL/PNS foi observada na Itália47. Uma ausência de associação também foi relatada em pacientes com FL/PNS da Noruega, um país escandinavo com baixa miscigenação étnica22. Uma falta de associação entre a va- riante T e o surgimento de FL/PNS também foi demonstrado em dois estudos com populações brasileiras48.

O polimorfismo rs987525 em 8q24 é outro bom exemplo da influência étnica na associação com FL/PNS. A presença do alelo de risco C

neste polimorfismo foi significantemente corre- lacionada com um risco para desenvolvimento de FL/PNS em indivíduos de origem européia, incluindo Alemanha, Estônia, Lituânia e Polônia e descendentes de europeus morando nos Esta- dos Unidos32,35,39. Por outro lado, indivíduos de origem asiática ou africana não demonstram risco aumentado na presença do alelo de risco C35,49.

### Alcoolismo

A ação teratogênica do álcool em humanos é bem estabelecida50. Sabe-se que mulheres que consumiram álcool cinco ou mais vezes durante o primeiro trimestre de gravidez têm um aumen- to considerável no risco para o desenvolvimento de fissuras orofaciais na sua prole. De acordo com evidências experimentais, a quantidade de álcool ingerida é um fator mais relevante para as alterações fetais do que a frequência do consumo51. Mais especificamente, mães que fizeram consumo abusivo de álcool apresentam risco duas vezes maior de ter um filho fissurado do que abstêmias OR=2,6, 95% CI52. Uma ex- plicação possível para a ação teratogênica do álcool é a sua propriedade de inibição da síntese de ácido retinóico durante a embriogênese. Quando consumido em grandes quantidades, o etanol inibe a produção deste metabólito, que é necessário para o desenvolvimento normal da crista neural. O gráfico seguinte ilustra o risco relativo para o surgimento de fissuras orofaciais de acordo com o consumo materno de álcool durante o primeiro trimestre de gravidez53.



Doses/ sessão

Gráfico I: Risco relativo relacionado ao consumo materno de álcool durante o primeiro trimestre de gravidez (Adaptado de Boyles53)

### Tabagismo

O fumo de tabaco durante a gravidez é asso- ciado com uma variedade de efeitos adversos, incluindo a presença de fissuras orofaciais em neonatos. O aumento do risco é estimado em cerca de duas vezes o risco normal35. Little e Cols54 encontraram uma associação positiva entre o fumo de tabaco no primeiro trimestre de gravidez e FL/PNS. Uma relação dose-resposta foi observada para todos os tipos de fissuras.

Os teratógenos potenciais no fumo de tabaco incluem a nicotina, hidrocarbonos aromáticos policíclicos, N-nitrosaminas e monóxido de carbono. Estes componentes são absorvidos no sangue materno e alcançam o feto em desenvol- vimento, porém o mecanismo através do qual o fumo pode causar um desenvolvimento anormal ainda é pobremente entendido55.

A presença de anomalias de desenvolvimen- to em crianças cujas mães fumaram durante a gravidez é provavelmente associada com o ní- vel de exposição fetal a estes teratógenos. Esta exposição está relacionada com o número de cigarros fumados, nível de transferência placen- tária e com a capacidade de biotransformação do metabolismo fetal. Se o feto apresenta uma pequena capacidade de detoxificação, um nível elevado de substâncias tóxicas estará disponível por longos períodos, aumentando o seu poten- cial de ação55.

### Fármacos

Krapels e cols56 encontraram uma forte associação entre o uso de medicamentos e o desenvolvimento de FL/PNS. Contraceptivos, anti-hipertensivos, analgésicos e antagonistas do ácido fólico são exemplos de drogas re- lacionadas. O grupo de anticonvulsivantes, especialmente a carbamazepina, fenobarbital, difenilhidantoína e valproato de sódio são os mais profundamente estudados e com efeitos comprovados sobre as FL/P não-sindrômicas58. Já foi relatado um risco duas vezes maior de ter um filho com FL/P quando a mãe faz uso de anticonvulsivantes57.

Num estudo publicado em 2000, Hernandez-

-Diaz57 observaram que mães que utilizaram carbamazepina e trimetoprim no primeiro tri- mestre da gravidez tinham o dobro de chance de ter um filho fissurado. A associação entre o uso de benzodiazepínicos e o desenvolvimento de fissuras é muito discutida na literatura. A propriedade destas drogas de inibir os receptores gabaérgicos parece alterar os mecanismos de neurotransmissão envolvidos no desenvolvi-

mento do palato, aumentando a probabilidade de desenvolvimento de um defeito fissural. No entanto, os suplementos com ácido fólico pare- cem reduzir os efeitos gerados pelo uso destes medicamentos durante a gestação56.

Assim como para o fumo e o álcool, a capa- cidade materna e fetal de metabolizar e excretar as drogas é fator importante na sensibilidade à ação destes teratógenos. Muitos estudos atuais, inclusive, se concentram em comparar o perfil enzimático de pacientes, relacionando-o com o risco para o desenvolvimento de fissuras. Pa- rece certo afirmar que uma maior capacidade de biotransformação está associada a um menor risco de desenvolvimento de FL/PNS53, 55.

O uso de fármacos não é considerado o fator ambiental mais importante para o desenvolvi- mento das fissuras orofaciais, embora este fato não exclua que algumas drogas específicas pos- sam ser responsáveis por um risco aumentado52.

### Fendas labiais/palatinas não sindrômicas – a realidade brasileira e bahiana

Observa-se que as fissuras labiopalatinas possuem uma etiologia multifatorial. Assim, a despeito de orientações à população, esta condição pode surgir, seja por descuido com relação aos fatores desencadeantes, seja por um mecanismo que, de outra forma, não poderia ser prevenido, como alterações genéticas não relacionadas a fatores ambientais. Desta forma, sempre haverá esta parcela da população que demanda cuidados especializados e multipro- fissionais. O desenvolvimento da assistência aos portadores de anomalias craniofaciais no serviço público de saúde brasileiro é um pro- cesso recente e que se confunde com a própria história do SUS.

O Sistema Único de Saúde (SUS) implemen- tou, desde 1988, uma política de descentrali- zação da saúde pública. Os serviços de saúde foram organizados de forma regionalizada e em diferentes níveis de complexidade, de forma a garantir o acesso universal. Apesar disso, apenas na década de 1990, foram dados os primeiros passos para a efetiva inclusão da assistência a portadores de anomalias craniofaciais no SUS. Com o aperfeiçoamento do sistema, o Brasil conta hoje com centros de excelência no trata- mento de anomalias craniofaciais. O Ministério da Saúde criou serviços de alta complexidade que atendem exclusivamente a demanda oriun- da do SUS. A implantação desses “Centrinhos” como programa regular de acompanhamento multiprofissional, criou uma situação de impas-

se, visto que em muitos estados a oferta destes serviços é escassa ou ainda não está disponível. Nas cinco regiões brasileiras, ainda se observa uma nítida assimetria geográfica na distribuição desses serviços, que se concentram na região sudeste. Reforça-se então o debate sobre a de- sigualdade social, acesso e vulnerabilidade da população no tratamento e acompanhamento dos fissurados e seus familiares, com grande impacto na qualidade de vida dos doentes. É importante notar que as FL/PNS apresentam um impacto significativo para a saúde pública em termos de despesas médicas e serviços relacio- nados, bem como um efeito social importante para os pacientes e seus familiares58. Em adição, os pacientes com FL/PNS apresentam maior morbidade e mortalidade quando comparados a indivíduos sem fissura59.

Crianças afetadas por FL/PNS podem necessi- tar de cuidados de uma equipe multiprofissional durante toda a vida em decorrência dos diversos problemas ocasionados pela malformação, com destaque para as dificuldades de alimentação, fonação, audição e alterações dentais, além da in- terferência social e psicológica que a deformidade em si acarreta. Uma equipe multiprofissional para melhor acompanhamento e tratamento dos pacientes com FL/PNS conta com médicos em suas várias especialidades incluindo pediatras, cirurgiões plásticos, geneticistas e otorrinolarin- gologistas, cirurgiões dentistas, fonoaudiólogos, psicólogos, nutricionistas e fisioterapeutas59.

A Bahia, maior estado do nordeste brasileiro, cuja população alcança mais de 14 milhões de habitantes, conta com três centros de atendi- mento a indivíduos portadores de fissuras lábio-

-palatinas. Dois deles estão sediados na capital

* Salvador- e um, no centro-sul do Estado, no município de Vitória da Conquista. O Serviço de Fissurados da Associação Obras Sociais Irmã Dulce (AOSID) em Salvador é o único do Estado credenciado pelo Ministério da Saúde e Secretaria Estadual de Saúde da Bahia (SESAB) como referência para realização de tratamento multidisciplinar de fissuras craniofaciais. Os demais serviços não garantem uma cobertura assistencial universal aos fissurados. O impacto das ações de saúde bucal nesses serviços não foi ainda avaliado, a despeito dos seus vários anos de implantação.

**CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A programação genética individual é extre- mamente sensível a distúrbios pós-concepção,

o que pode ser constatado pela extensa lista de substâncias consideradas teratogênicas. Fatores ambientais como déficit nutricional, uso de medicamentos, consumo de bebidas alcoólicas e tabagismo durante a gestação, assim como a interação entre estes e os fatores genéticos indi- vidualmente têm sido sugeridos como possíveis fatores causais das FL/PNS.

Torna-se clara a necessidade de levantamentos epidemiológicos que tracem o perfil dos usuários dos centros de referência, levantem aspectos ambientais importantes e assim identifiquem os fatores de risco preponderantes para a ocorrência das FL/PNS no Estado da Bahia. Um completo conhecimento destes fatores permitirá o desen- volvimento de estratégias de prevenção primária.

**REFERÊNCIAS**

* + 1. Murray JC. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. Clin Genet 2002: 61: 248-256.
		2. Mitchell LE, Beaty TH, Lidral AC, Munger RG, Murray JC, Saal HM, et al. Guidelines for the design and analysis of studies on nonsyndromic cleft lip and cleft palate in humans: summary report from a Workshop of the International Consortium for Oral Clefts Genetics. International Consortium for Oral Clefts Genetics. Cleft Palate Cra- niofac J. 2002;39(1):93-100
		3. Jugessur A, Farlie P G, Kilpatrick N. The genetics of isolated orofacial clefts:from genotypes to subphenotypes. Oral Dis. 2009; 15, 437–453.
		4. Marazita ML, Lidral AC, Murray JC, Field LL, Maher BS, Goldstein McHenry T, et al. Genome scan, fine-mapping, and candidate gene analysis of non-syndromic cleft lip with or without cleft palate reveals phenotype-specific differences in linkage and association results. Hum Hered. 2009; 68: 151-70.
		5. Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. Clin Genet 2002: 61: 248–256.
		6. Gorlin R, Cohen M, Hennekam R. Syn- dromes of the head and neck. 4th ed. New York: Oxford University Press. 2001.
		7. Murthy J, Bhaskar LVKS. Current concepts in genetics of nonsyndromic clefts. Indian J Plast Surg. 2009; 42 (1): 68-81.
		8. Vieira AR. Unraveling human cleft lip and palate research. J Dent Res. 2008; 87: 119- 25
		9. Fogh-Andersen P. Harelip and cleft palate; 1,000 patients submitted to operation. Acta Chir Scand. 1946 Jul 6;94(3/4):213- 42.
		10. Natsume N, Kawai T, Kohama G, Teshima T, Kochi S, Ohashi Y, et al. Incidence

of cleft lip or palate in 303738 Japanese babies born between 1994 and 1995. Br J Oral Maxillofac Surg. 2000 Dec;38(6):605- 607.

* + 1. Loffredo L, Freitas J, Grigolli A. Prevalên- cia de fissuras orais de 1975 a 1994. Rev Saúde Pública. 2001; 35: 571-5.
		2. Freitas JA, Dalben Gda S, Santamaria M Jr, Freitas PZ. Current data on the charac- terization of oral clefts in Brazil. Braz Oral Res. 2004 Apr-Jun;18(2):128-33.
		3. Martelli-Júnior H, Orsi Júnior J, Chaves MR, Barros LM, Bonan PRF, Freitas JA. Estudo epidemiológico das fissuras labiais e palatais em Alfenas – Minas Gerais – de 1986 a 1998. RPG. 2006; 13(1): 31-35
		4. Martelli-Júnior H, Orsi Júnior J, Chaves MR, et al. Estudo epidemiológico das fissuras labiais e palatais em Alfenas – Minas Gerais

– de 1986 a 1998. RPG. 2006; 13: 31-5.

* + 1. Martelli-Junior H, Porto LV, Martelli DR, Bonan PR, Freitas AB, Della Coletta

R. Oral cleft and its notification in the information system: live Births Declaration analysis in Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro State, 1999-2004.Braz Oral Res. 2007 Oct-Dec;21(4):314-7.

* + 1. Nunes LM, Pereira AC, Queluz Dde P. Oral cleft and its notification in the information system: live Births Declaration analysis in Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro State, 1999-2004.Cien Saude Colet. 2010 Mar;15(2):345-52
		2. Rodrigues K, Sena MF, Roncalli AG, Fer- reira MA. Prevalence of orofacial clefts and social factors in Brazil. Braz Oral Res. 2009 Jan-Mar;23(1):38-42.
		3. Jamilian A, Nayeri F, Babayan A. Inci- dence of cleft lip and palate in Tehran. J Indian Soc Pedod Prev Dent. 2007 Oct-

-Dec;25(4):174-6.

* + 1. Krapels IP, van Rooij IA, Ocké MC, West CE, van der Horst CM, Steegers-Theunissen

RP. Maternal nutritional status and the risk for orofacial cleft offspring in humans. J Nutr. 2004 Nov;134(11):3106-13.

* + 1. Johnson CY, Little J. Folate intake, markers of folate status and oral clefts: is the evi- dence converging? Int J Epidemiol. 2008; 37(5): 1041-58.
		2. Wu T, Liang KY, Hetmanski JB, Ruczinski I, Fallin MD, Ingersoll RG, et al. Evidence of gene-environment interaction for the IRF6 gene and maternal multivitamin sup- plementation in controlling the risk of cleft lip with/without cleft palate. Hum Genet. 2010; 128(4):401-10.
		3. Boyles AL, Wilcox AJ, Taylor JA, Meyer K, Fredriksen A, Ueland PM et al. Folate and one-carbon metabolism gene polymorphis- ms and their associations with oral facial clefts. Am J Med Genet A. 2008; 146A(4): 440-9.
		4. Little J, Gilmour M, Mossey PA, Fitzpatrick D, Cardy A, Clayton-Smith J, et al. Folate and clefts of the lip and palate--a U.K.-

-based case-control study: Part I: Dietary and supplemental folate. Cleft Palate Cra- niofac J. 2008 Jul;45(4):420-7.

* + 1. Jianyan L, Zeqiang G, Yongjuan C, Kaihong D, Bing D, Rongsheng L. Analysis of in- teractions between genetic variants of BMP4 and environmental factors with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate susceptibility. Int J Oral Maxillofac Surg. 2010 Jan;39(1):50-6.
		2. Wilcox AJ, Lie RT, Solvoll K, Taylor J. Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study. BMJ. 2007 Mar 3;334(7591):464.
		3. Badovinac RL, Werler MM, Williams PL, Kelsey KT, Hayes C. Folic acid-containing supplement consumption during preg- nancy and risk for oral clefts: a meta-

-analysis. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2007; 79: 8-15.

* + 1. Wehby GL, Murray JC. Folic acid and orofacial clefts: a review of the evidence. Oral Dis 2010; 16: 11-9.
		2. Kohli SS, Kohli VS. A comprehensive re- view of the genetic basis of cleft lip and palate. J Oral Maxillofac Pathol. 2012 Jan;16(1):64-72.
		3. Stuppia L, Capogreco M, Marzo G, La Rovere D, Antonucci I, Gatta V, et al. Genetics of syndromic and nonsyndromic cleft lip and palate. J Craniofac Surg 2011: 22: 1722-1726.
		4. Mostowska A, Hozyasz KK, Wójcicki P, Lasota A, Dunin-Wilczyńska I, Jagodziński PP. Association of DVL2 and AXIN2 gene polymorphisms with cleft lip with or with- out cleft palate in a polish population. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2012; 94(11):943-50.
		5. Wang Y, Li X, Zhu WL, Guo JZ, Song XM, Li SQ, et al. Genome-wide and interaction linkage scan for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in two multi- plex families in Shenyang, China. Biomed Environ Sci. 2010 Oct;23(5):363-70.
		6. Birnbaum S, Ludwig KU, Reutter H, Herms S, Steffens M, Rubini M, et al. Key sus- ceptibility locus for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate on chromo- some 8q24. Nat Genet. 2009; 41: 473-7.
		7. Moreno LM, Mansilla MA, Bullard SA, Cooper ME, Busch TD, Machida J, et al. FOXE1 association with both iso- lated cleft lip with or without cleft palate, and isolated cleft palate. Hum Mol Genet. 2009 Dec 15;18(24):4879-96.
		8. Mangold E, Ludwig KU, Birnbaum S, Baluardo C, Ferrian M, Herms S, *et al*. Genome-wide association study identifies two susceptibility loci for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. Nat Genet. 2010. 42: 24-6.
		9. Beaty TH, Murray JC, Marazita ML, Munger RG, Ruczinski I, Hetmanski JB, et al. A genome-wide association study of cleft lip with and without cleft palate identifies risk variants near MAFB and ABCA4. Nat Genet. 2010 Jun;42(6):525-9.
		10. Ludwig KU, Mangold E, Herms S, Nowak S, Reutter H, Paul A, et al. Genome-wide meta-analyses of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate identify six new risk loci. Nat Genet. 2012 Aug 5;44(9):968-71.
		11. Murray T, Taub MA, Ruczinski I, Scott AF, Hetmanski JB, Schwender H, et al. Exam- ining markers in 8q24 to explain differenc- es in evidence for association with cleft lip with/withoutcleft palate between Asians and Europeans. Genet Epidemiol. 2012 May;36(4):392-9.
		12. Rojas-Martinez A, Reutter H, Chacon- Camacho O, Leon-Cachon RB, Munoz- Jimenez SG, Nowak S, et al. Genetic risk factors for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in a Mesoamerican population: Evidence for IRF6 and variants

at 8q24 and 10q25. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2010 Jul;88(7):535.

* + 1. Nikopensius T, Ambrozaityte L, Ludwig KU, Birnbaum S, Jagomägi T, Saag M, et al. Replication of novel susceptibility locus for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate on chromosome 8q24 in Estonian and Lithuanian patients. Am J Med Genet A. 2009 Nov;149A(11):2551-3
		2. Bortolini MC, Salzano FM, Bau CH, Lay- risse Z, Petzl-Erler ML, Tsuneto LT, et al. Y-chromosome biallelic polymorphisms and Native American population structure. Ann Hum Genet. 2002 Jul;66(Pt 4):255-9.
		3. Leite ISCG, Koifman S. Oral clefts, con- sanguinity, parental tobacco and alcohol use: a case-control study in Rio de Janeiro, Brazil. Braz Oral Res. 2009; 23: 31-7.
		4. Pena SDJ, Di Pietro G, Moraes MF et al. The genomic ancestry of individuals from diferente geographical regions of Brazil is more uniform than expected. PLOS. 2011:6:2.
		5. Pena SDJ, Bortolini MC. Pode a genética definir quem deve se beneficiar das cotas universitárias e demais ações afirmativas? Estud Av. 2004; 18: 31-50.
		6. Brockton NT. Localized depletion: the key to colorectal cancer risk mediated by MTHFR genotype and folate? Cancer Causes Control. 2006; 17: 1005-16.
		7. Zhu J, Ren A, Hao L, Pei L, Liu J, Zhu H, et al. Variable contribution of the MTHFR C677T polymorphism to non-syndromic cleft lip and palate risk in China. Am J Med Genet A. 2006; 140: 551-557.
		8. Reutter H, Birnbaum S, Lacava AD, Mende M, Henschke H, Bergé S, et al. Family- based association study of the MTHFR polymorphism C677T in patients with nonsyndromic cleft lip and palate from central Europe. Cleft Palate Craniofac J. 2008; 45: 267-71.
		9. Pezzetti F1, Martinelli M, Scapoli L, Carin- ci F, Palmieri A, Marchesini J, et al. Ma- ternal MTHFR variant forms increase the risk in offspring of isolated nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. Hum Mutat. 2004; 24: 104-5.
		10. Brandalize AP, Bandinelli E, Borba JB, Félix TM, Roisenberg I, Schüler-Faccini

L. Polymorphisms in genes MTHFR, MTR and MTRR are not risk factors for cleft lip/

palate in South Brazil. Braz J Med Biol Res. 2007; 40: 787-791.

* + 1. Xu MY, Deng XL, Tata LJ, Han H, Chen XH, Liu TY, Chen QS, Yao XW, Tang SJ. Case-control and family-based association studies of novel susceptibility locus 8q24 in nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in a Southern Han Chinese population located in Guangdong Prov- ince. DNA Cell Biol. 2012 May;31(5):700- 5.
		2. West JR, Blake CA. Fetal alcohol syn- drome: an assessment ofthe field. Exp Biol Med (Maywood). 2005;230(6):354–356.
		3. Gladstone J, Nulman I, Koren G. Repro- ductive risks of binge drinking during preg- nancy. Reprod Toxicol. 1996;10(1):3–13.
		4. DeRoo LA, Wilcox AJ, Drevon CA, Lie RT. First-trimester maternal alcohol consump- tion and the risk of infant oral clefts in Norway: a population-based case-control study. Am J Epidemiol. 2008;168(6):638– 646
		5. Boyles, AL, DeRoo LA, Lie RT, Wilcox AJ. Maternal Alcohol Consumption, Alcohol Metabolism Genes, and the Risk of Oral Clefts: A Population-based Case-Control Study in Norway, 1996-2001. Am J Epi- demiol 2010; 172(8): 924-31.
		6. Little JMA, Cardy AC. Smoking and Oro- facial Clefts: A United Kingdom-Based Case-Control Study. Craniofacial Journal. 2006;41(4): 381-6
		7. Ramirez D., Lammer EJ, Shaw GM. Ma- ternal Smoking During Early Pregnancy, GSTP1, and EPHX1 Variants, and risk of Isolated Orofacial Clefts. Cleft Palate-

-Craniofacial Journal. 2006; 44(4): 366-73.

* + 1. Krapels IP, Vermeij-Keers C, Müller M, de Klein A, Steegers-Theunissen RP. Nutrition and genes in the development of orofacial clefting. Nutr Rev. 2006 Jun;64(6):280-8.
		2. Leite ISCG, Koifman S. Oral clefts, con- sanguinity, parental tobacco and alcohol use: a case-control study in Rio de Janeiro, Brazil. Braz Oral Res. 2009; 23: 31-7.
		3. Mossey PA, LittleJ, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate. Lancet. 2009; 374(9703): 1773-85.
		4. Christensen K, Juel K, Herskind AM, Mur- ray JC. Long term follow up study of sur- vival associated with cleft lip and palate at birth. BMJ. 2004 Jun 12;328(7453):1405.

|  |
| --- |
|  |
| **Endereço para correspondência:** |  |
| Alena P. MedradoRua Rodolfo Coelho Cavalcante 90/ 502 Jardim Armação41750-166 Salvador – Bahia Telefone: (71) 3272-2042/8838-0218E-mail: alenamedrado@hotmail.com |