

FATORES AMBIENTAIS PREDISPOANTES PARA FISSURAS LÁBIO-PALATINAS NÃO SINDRÔMICAS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

PREDISPOSING ENVIRONMENTAL FACTORS FOR NON-SYNDROMIC CSFISSURES: A LITERATURE REVIEW

Daniela Giaciani Galbiatti¹

Dulce Maria Fonseca Soares Martins²

1 Médica formada pela Faculdade Santa Marcelina (FASM)

2 Prof.^a Dra. Regente do Serviço de Cirurgia Plástica do Hospital Santa Marcelina

Prof.^a Chefe da Disciplina de Cirurgia Plástica do Curso Médico da Faculdade Santa Marcelina

Prof.^a Associada da Disciplina de Cirurgia Plástica da UNIFESP-EPM (1975-2018)

Doutorado em Cirurgia Plástica pela UNIFESP-EPM e Orientadora do Trabalho.

Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina apresentado à Faculdade Santa Marcelina de Itaquera.

Aprovado pelo COPEFASM (Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Santa Marcelina) P013/2019.

Recebido para publicação: 2022

Endereço para correspondência: Rua dos Otonis,131- V. Clementino -S. Paulo-CPE:04025-000
e-mail: dulce.martins@santamarcelina.edu.br

RESUMO

As fissuras lábio-palatinas são as malformações congênitas craniofaciais mais comuns e apresentam prevalência alta no Brasil, sendo a maioria dos casos considerados não sindrômicos. Este trabalho tem por objetivo descrever fatores ambientais predisponentes para fissuras lábio palatais não sindrômicas. Metodologicamente, foi realizada uma revisão sistemática sobre fatores ambientais de risco no período de 20 anos (1998-2018), com busca eletrônica nas bases de dados Bireme Pubmed, Lilacs e Scielo. Os descritores usados foram: clefts, facial, environmental, factors, risco, meio ambiente, fissuras. Não foram impostas barreiras de idioma. Foram excluídas revisões de artigo, relatos de caso e estudos não relacionados ao tema. Como resultado, foram encontrados 79 artigos e selecionados 19 que se enquadravam no estudo proposto. Portanto, foram identificados como fatores predisponentes para fissuras labiopalatinas

não sindrômicas: exposição materna perigestacional ao cigarro, ao álcool, poluição ambiental, ácido valproico, a obesidade materna, o diabetes materno, as infecções virais maternas e o baixo nível socioeconômico.

PALAVRAS-CHAVE: fissuras; facial; fatores ambientais; riscos.

ABSTRACT

Cleft lip and palate are the most common craniofacial congenital malformations and have a high prevalence in Brazil, with most cases considered non-syndromic. This work has the aim of describing predisposing environmental factors for non-syndromic cleft lip and palate. Methodologically, a systematic review of environmental risk factors over a 20-year period (1998-2018), with an electronic search in the Bireme Pubmed, Lilacs and Scielo databases, was performed. The descriptors which were used are the following: clefts, facial, environmental, factors, risk, environment, fissures. No language barriers were imposed. Article reviews, case reports and studies not related to the topic were excluded. As a result, 79 articles were found and 19 which fit the study were selected. Therefore, the following predisposing factors for non-syndromic cleft lip and palate were identified: perigestational maternal exposure to cigarettes, alcohol, environmental pollution, valproic acid, maternal obesity, maternal diabetes, maternal viral infections, and low socioeconomic status.

KEYWORDS: clefts; facial; environmental; factors; risk.

INTRODUÇÃO

As fissuras lábio-palatinas são as malformações mais comuns na região craniofacial e podem-se apresentar como fissuras de palato, fissuras labiais e fissuras de lábio e palato associadas (Martins, 2007; Dixon, *et al.*, 2011)^{1,2}.

Fissuras palatinas e fissuras labiais, isoladas ou associadas, em geral, são identificadas em uma a cada 1000 crianças, variando de acordo com a região. A forma de apresentação mais comum é a fissura labial associada à fissura do palato (Wantia, Rettinger, 2002)³.

No Brasil, um estudo recente mostrou uma prevalência de 5,86/10.000 nascidos vivos; naturalmente, esse número varia de acordo com a região, tendo em vista que o Brasil é um país muito miscigenado e suas características epidemiológicas sofrem influência dos povos que imigraram ao longo da história (Sousa, Roncalli, 2017)⁴. Estudos mostraram que a fissura labiopalatina unilateral completa tem certa predominância de acometidos do sexo masculino; já a fissura de palato isolada mostrou-se predominante em pacientes do sexo feminino (Sousa,

Roncalli, 2017; Coutinho, *et al.*, 2009) ^{4,5}.

As fissuras lábio-palatinas são classificadas em três grupos (Martins, 2007; Spina, 1973)^{1,6}. O primeiro grupo compreende as fissuras pré-forame incisivo, são as fissuras localizadas anteriormente ao forame incisivo, ou seja, as fissuras labiais com ou sem fissura alveolar (Martins, 2007; Spina, 1973)^{1,6}. As fissuras pré-forame incisivas são subclassificadas em unilaterais, bilaterais ou medianas, que podem ser completas ou incompletas de acordo com o acometimento da arcada alveolar (Martins, 2007; Spina, 1973)^{1,6}.

O segundo grupo compreende as fissuras pós-forame incisivo, as fissuras de palato. Estas podem ser completas ou incompletas, e as incompletas contemplam as fissuras submucosas ou ocultas (Martins, 2007; Spina, 1973)^{1,6}.

O terceiro e último grupo define as fissuras transforame incisivo, que comprometem o lábio, a arcada alveolar e o palato. Podem ser bilaterais ou unilaterais (Martins, 2007; Spina, 1973) ^{1,6}.

A compreensão dos processos de formação das fissuras e de seus fatores predisponentes é essencial para o diagnóstico e a definição de uma conduta médica que contemple as necessidades do paciente e de sua família de maneira integral, assim como para a definição de ações de prevenção às fissuras labiopalatinas.

O desenvolvimento embriológico da face ocorre entre a quarta e décima semanas de gestação. Nesse período, o ectoderma atua no desenvolvimento da face e da cavidade oral (Martins, 2007; Moore, Persaud e Torchia, 2013)^{1,7}. O mesênquima, derivado da crista neural, atua na formação dos arcos branquiais e seus derivados: proeminência frontonasal, duas proeminências maxilares e duas proeminências mandibulares. As proeminências maxilares formam os limites laterais do estomodeu; já as proeminências mandibulares compõem o seu limite caudal (Martins, 2007; Moore, Persaud e Torchia, 2013)^{1,7}. O lábio inferior resulta da fusão entre as extremidades mediais das proeminências mandibulares. Entre a sétima e a décima semana, as proeminências nasais mediais, originadas a partir dos placoides nasais, fundem-se uma com a outra e com as proeminências nasais laterais e maxilares, constituindo assim o maxilar e o lábio superior, separando as fossetas nasais do estomodeu (Martins, 2007; Moore, Persaud e Torchia, 2013)^{1,7}.

O palato é formado entre a sexta e a décima segunda semanas; no começo da sexta semana, ocorre o fechamento dos processos nasais mediais formando o processo intermaxilar (Martins, 2007; Moore, Persaud e Torchia, 2013)^{1,7}. A partir da porção posterior do processo intermaxilar, o tecido estende-se posteriormente entre as estruturas formadoras da maxila para formar o palato primário, que dará origem apenas a uma pequena porção do palato duro (Martins, 2007; Moore, Persaud e Torchia, 2013)^{1,7}. O palato secundário dará origem ao remanescente do palato duro e ao palato mole, e, ainda na sexta semana, surgem projeções mesenquimais de cada processo maxilar, os processos palatinos laterais (Martins, 2007; Moore, Persaud e Torchia, 2013)^{1,7}.

Entre a sétima e oitava semanas, os processos palatinos posicionam-se horizontalmente acima da língua para se fundirem gradualmente no plano medial. A fusão envolve também o palato primário formado anteriormente e o septo nasal. A fusão do septo nasal com os processos palatinos ocorre entre a nona e a décima segunda semanas (Martins, 2007; Moore, Persaud e Torchia, 2013)^{1,7}.

A ossificação intermembranosa que ocorre no palato primário forma a porção pré-maxilar da maxila, em que se formaram os dentes incisivos. Concomitantemente, a partir dos processos maxilares e palatinos laterais, formam-se os ossos do palato duro. A porção posterior desses processos não se ossificam, elas proliferam-se posteriormente formando o palato mole (Martins, 2007; Coutinho, *et al.*, 2009; Moore; Persaud e Torchia, 2013)^{1,5,7}.

A maioria dos casos de fissura são considerados não sindrômicos, ou seja, não estão associados a outras malformações. Quando associadas a outras malformações, as fissuras labiopalatinas são consideradas sindrômicas, e quanto mais malformações forem observadas, mais fácil será o diagnóstico. As fissuras labiopalatinas são sindrômicas em 30% dos casos; já as fissuras de palato são sindrômicas em 50% dos casos (Som, Naidich, 2014)⁸.

A presença de fissuras lábio-palatinas congênitas pode ter repercussões negativas que vão até a vida adulta, se esta não for abordada corretamente desde o diagnóstico. Devem ser tratadas não apenas individualmente, mas também como uma questão de saúde pública. Essas fissuras estão associadas a problemas no desenvolvimento da alimentação, desenvolvimento da fala, crescimento, otites recorrentes e problemas psicológicos.

As complicações causadas por elas têm como resultado múltiplos tratamentos e intervenções, incluindo cirurgias, fonoterapia e tratamentos odontológicos, exercendo grande impacto na qualidade de vida desses pacientes (Martins, 2007; Drew, 2014)^{1,9}.

As anomalias craniofaciais estão comumente associadas a altas taxas de morbidade e à complexidade etiológica, fato que enfatiza a importância de investigar e de identificar suas causas em busca de garantir um tratamento adequado e individualizado; portanto, é importante garantir que o paciente seja acompanhado por uma equipe interdisciplinar que vai muito além da equipe cirúrgica.

A abordagem ideal envolve cirurgões plásticos, otorrinolaringologistas, psicólogos, geneticistas, fonoaudiólogos e dentistas em um atendimento longitudinal do paciente (Chafin, *et al.*, 2009; Marazita, Mooney, 2004)^{10,11}.

Assim como outras malformações congênitas, as fissuras lábio-palatinas têm fatores de risco e fatores predisponentes já conhecidos. É de suma importância compreender quais são esses fatores e como eles atuam para que a elaboração de intervenções de prevenção sejam possíveis e eficientes; deste modo, o objetivo do presente trabalho é descrever os fatores ambientais predisponentes para fissuras labiopalatinas não sindrômicas.

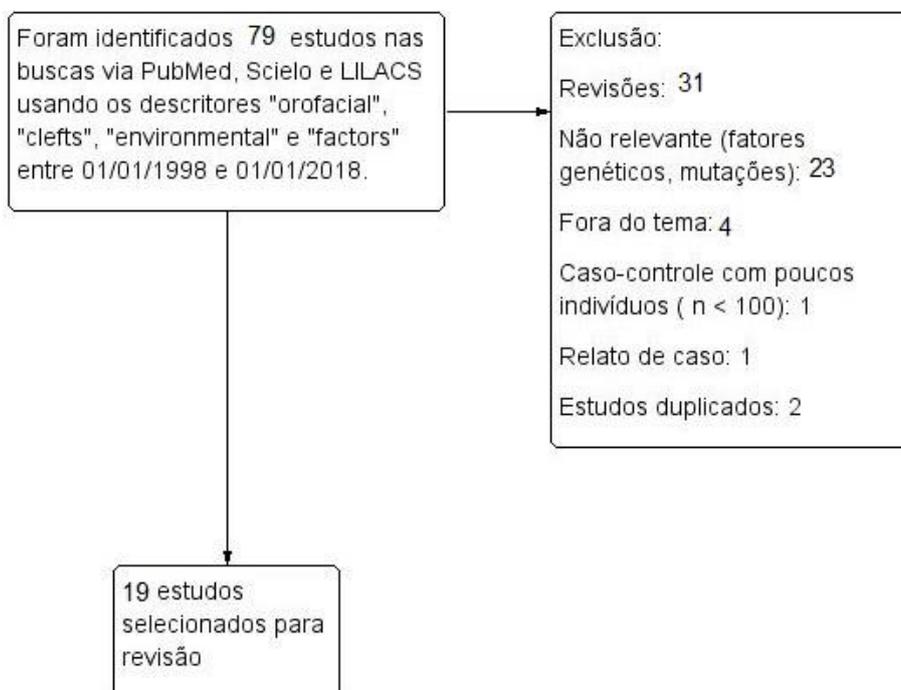
MÉTODOS

Este trabalho constitui uma revisão sistemática da literatura sobre fatores ambientais de risco para a ocorrência de fissuras labiopalatinas em um intervalo de 20 anos. Foi realizada uma busca eletrônica nas bases de dados BIREME, PubMed, LILACS e na biblioteca eletrônica Scielo. Os descritores buscados em inglês foram: "clefts", "facial", "environmental", "factors" e "risk", e o período pesquisado foi entre 01/01/1998 e 01/01/2018. Ademais, não foram impostas barreiras de idioma. Por fim, foram excluídas revisões de artigo, relatos de caso e estudos não relacionados ao tema proposto.

RESULTADOS

Por meio da pesquisa, foram encontrados 79 artigos inicialmente. Foram excluídas revisões de artigos, artigos relacionados a fatores genéticos e/ou síndrômicos, artigos que estavam fora do tema, um (1) caso controle com $n < 100$, um (1) relato de caso e dois (2) artigos que estavam duplicados; assim, 19 estudos foram selecionados para revisão (figura 1).

Figura 1. Criada usando Review Manager (RevMan) Versão 5.2.3.



Fonte: REVIEW MANAGER (REVMAN, 2014)¹²

DISCUSSÃO

O cigarro é reconhecido como um dos mais importantes fatores de risco para fissuras lábio-palatinas (Wantia, Rettinger, 2002; Sousa, Roncalli, 2017)^{3,4}. Um artigo publicado no *American Journal of Human Genetics* observou o risco aumentado para CL/ P nos filhos de mães fumantes, confirmando achados anteriores (Shi, *et al.*, 2007)¹³. Em relação à exposição passiva ao fumo, um estudo observou que, em situações de exposição no domicílio ou local de trabalho ou escola, os defeitos foram significativamente elevados; no entanto, o próprio estudo enfatiza que estudos adicionais replicando as descobertas ainda são necessários (Sousa, Roncalli, 2017; Silva, *et al.*, 2018; Hoyt, *et al.*, 2016)^{4,14,15}.

Corroborando o fato de que o cigarro é um fator de risco, um estudo realizado por Nilsson, *et al.* (2015)¹⁶ com crianças suecas portadoras de fissuras labiopalatinas mostrou que 23% das mães relataram tabagismo durante a gravidez (Nilsson, *et al.*, 2015)¹⁶. Little *et al.* (2004)¹⁷ observaram, em um estudo com 190 pacientes da Escócia e da Inglaterra, uma frequência de 45% de mulheres que fumaram em qualquer momento durante a gravidez.

Outro estudo europeu demonstrou associação entre o consumo de álcool e fissura labial isolada, observando que mães que fizeram consumo de álcool durante a gestação apresentavam maiores chances de terem filhos com fissura labial isolada (Silva, *et al.*, 2018; Silva, *et al.*, 2018; Deroo, *et al.*, 2016)^{14, 18}.

Em relação ao status nutricional materno, a fissura palatina, isolada e com fissura labial, foi associada à obesidade materna classe III pré-gestacional (IMC>35) em comparação a mães não obesas, tendo sido observada, da mesma forma, uma relação com baixo peso materno. Fissura labial isolada não foi associada ao IMC materno (Kutbi, *et al.*, 2017)¹⁹.

Yeyi Zhu *et al.* (2015)²⁰ observaram, em seu estudo, que a exposição preconcepção ao monóxido de carbono foi associada de maneira significativa à fissura de palato, enquanto a exposição ao dióxido de enxofre (SO₂) foi associado a fissura labial. Outro estudo concluiu que a exposição preconcepção a poluentes atmosféricos e durante a gestação está associada a chances elevadas de fissura de palato, enquanto a fissura labial foi associada apenas à exposição preconcepção ao SO₂ (Girguis, *et al.*, 2016)²¹. Seguindo a mesma tendência, um estudo conduzido na China (Liu *et al.*, 2016)²² demonstrou que a exposição preconcepção à poluição da combustão de carvão e do tabaco pode aumentar o risco da ocorrência de fissuras labiopalatinas em filhos de mulheres de uma província chinesa.

A literatura demonstra a relação entre obesidade e diabetes materno e um risco aumentado de gerar filhos com anomalias craniofaciais em relação a mulheres não diabéticas e não obesas (Moore *et al.*, 2000; Blanco, 2015)^{24,25}. Um estudo observacional transversal conduzido na cidade de Bauru (Trindade-Suedam, *et al.*, 2016)²⁶ confirmou esses achados,

revelando que 16% de mulheres da amostra foram diagnosticadas com hiperglicemia materna como o fator causal isolado para a ocorrência das anomalias congênitas (Moore *et al.*, 2000)²⁴.

É amplamente difundido o conhecimento de que a suplementação com ácido fólico durante a gestação diminui a incidência de defeitos de fechamento de tubo neural; no entanto, a relação entre essa suplementação e a proteção fissuras labiopalatinas ainda não está claramente estabelecida (De-Regil *et al.*, 2010; Mendonça, 2019)^{27,28}.

Uma meta-análise encontrou relação entre suplementação pré-gestacional e gestacional com ácido fólico e uma diminuição nos índices de fissuras lábio-palatinas, porém não demonstrou impacto em fissuras de palato isolada, demonstrando a necessidade de outros estudos para confirmação dos achados (Millacura, *et al.*, 2017)²⁹.

É sabido que o nível socioeconômico e educacional dos pais interfere, de maneira direta, na qualidade de vida de seus filhos, buscando compreender melhor as possíveis consequências disso. Pesquisadores holandeses compararam grupos de casos e controles e concluíram que o uso de suplemento de ácido fólico, baixa escolaridade de ambos os pais e uso de medicamentos foram os principais fatores determinantes nessa população (Girguis, *et al.*, 2016)²¹. Baixa escolaridade de ambos os pais e uso de medicamentos são fatores predisponentes, e suplemento de ácido fólico é fator protetor, reafirmando a influência exercida por tais fatores.

Dois estudos descartaram o uso de lamotrigina como um predisponente para a ocorrência de fissuras lábio-palatinas (Morris, 2008; Dolk, *et al.*, 2016)^{30,31}. Em oposição, o uso de ácido valproico como monoterapia no primeiro trimestre parece estar relacionado a um risco maior do que o da população em geral (Jentink, 2010)³². Um estudo demonstrou risco elevado em casos de uso de valproato durante o período gestacional; nesse mesmo estudo, o risco de malformações nos filhos de mães em uso de carbamazepina, oxcarbazepina ou fenitoína não foi elevado (Artama, *et al.*, 2005)³³.

CONCLUSÃO

Esta revisão demonstra que existe uma vasta gama de fatores de exposição que aumentam o risco para ocorrência de fissuras lábio-palatinas. Os fatores identificados como predisponentes para fissuras lábio-palatinas não sindrômicas neste estudo foram: exposição materna perigestacional ao cigarro, ao álcool, à poluição ambiental, ao ácido valproico, a obesidade materna, o diabetes materno, as infecções virais maternas e o baixo nível socioeconômico.

A suplementação com ácido fólico foi apontada como fator protetor para fissuras lábio-palatinas, porém estudos adicionais são necessários, confirmando a necessidade de aconselhamento e de planejamento preconcepção, principalmente a nível de atenção primária

com foco na medicina preventiva, objetivando reduzir a ocorrência de fissuras lábio-palatinas.

REFERÊNCIAS

1. Martins DMFS. Fissuras lábio-palatinas. In: Ferreira LM; Schor N. (Org.). *Cirurgia Plástica*. 1ª ed. Barueri: Editora Manole, 2007; 1: 391-402.
2. Dixon MJ, et al. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nature Reviews Genetics*. 2011; 12(3): 167-178.
3. Wantia N, Rettinger G. The current understanding of cleft lip malformations. *Facial plast surg*. 2002; 18 (3):147-154.
4. Sousa GFT; Roncalli AG. Orofacial clefts in Brazil and surgical rehabilitation under the Brazilian National Health System. *Braz oral research*. 2017; 31: e23.
5. Coutinho ALF, et al. Perfil epidemiológico dos portadores de fissuras orofaciais atendidos em um Centro de Referência do Nordeste do Brasil. *Rev Bras Saúde Materno Infantil*. 2009; 9 (2): 149-156.
6. Spina V. A proposed modification for the classification of cleft lip and cleft palate. *Cleft palate J*. 1973; 10:251:5-6.
7. Moore, K L, Persaud TVN, Torchia MG. *Alimentary system. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. 9ª ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013. 213-244.
8. Som PM, Naidich TP. Illustrated review of the embryology and development of the facial region, part 2: late development of the fetal face and changes in the face from the newborn to adulthood. *Amer J Neuroradiol*. 2014;35(1):10-18.
9. Drew SJ. Clefting syndromes. *Atlas Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am*. 2014; 22: 175-181.
10. Chafin JB, et al. Cleft palate and middle-ear disease. Chapter 50. Losee J, Kirschner, R., eds. *Comprehensive Cleft Care*. New York: McGraw-Hill; 2009.
11. Marazita ML, Mooney MP. Current concepts in the embryology and genetics of cleft lip and cleft palate. *Clin plast surg*. 2004; 31(2): 125-140.
12. Review Manager (REVMAN) [Computer Program]. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration; 2014.
13. Shi M, et al. Orofacial cleft risk is increased with maternal smoking and specific detoxification-gene variants. *Amer J Human Genet*. 2007; 80(1): 76-90.
14. Silva HPV, et al. Risk factors and comorbidities in Brazilian patients with orofacial clefts. *Braz oral research*. 2018; 32: 1807-3107.
15. Hoyt AT, et al. Associations between maternal periconceptional exposure to secondhand tobacco smoke and major birth defects. *Amer j obstet gynecol*. 2016; 215(5): 613. e1-613. e11.
16. Nilsson S, et al. Psychotropic drug use in adolescents born with an orofacial cleft: a population-based study. *BMJ open*. 2015; 5 (4): e005306.
17. Little J et al. Smoking and orofacial clefts: a United Kingdom–based case-control study. *The Cleft palate-craniofacial j*. 2004; 41(4): 381-386.
18. Deroo LA, 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*. 2016; 31(10): 1021-1034.

19. Kutbi H, et al. Maternal underweight and obesity and risk of orofacial clefts in a large international consortium of population-based studies. *Internat j epidemiol*; 2017; 46(1):190-199.
20. Zhu Y, et al. Maternal ambient air pollution exposure preconception and during early gestation and offspring congenital orofacial defects. *Environmental research*. 2015; 140: 714-720.
21. Girguis MS, et al. Maternal exposure to traffic-related air pollution and birth defects in Massachusetts. *Environmental research*. 2016; 146: 1-9.
22. Liu Y, et al. Indoor air pollution and the risk of orofacial clefts in a rural population in Shanxi province, China. *Birth Defects Research Part A: Clin Molecul Teratol*. 2016; 106(8): 708-715.
23. Krapels IPC, et al. Periconceptional health and lifestyle factors of both parents affect the risk of live-born children with orofacial clefts. *Birth Defects Research Part A: Clin Molecul Teratol*, 2006; 76(8): 613-620.
24. Moore L, et al. A prospective study of the risk of congenital defects associated with maternal obesity and diabetes mellitus. *Epidemiol*. 2000; 11(6): 689-694.
25. Blanco R, Colombo A, Suazo J. Maternal obesity is a risk factor for orofacial clefts: a meta-analysis. *Brit J Oral and Maxillofacial Surg*. 2015; 53 (8): 699-704.
26. Trindade S, Ivy K, et al. Diabetes mellitus e uso de drogas durante a gravidez e o risco de fissuras orofaciais e anomalias relacionadas. *Rev Latino-Amer Enferm*. 2016; 24: e2701.
27. De-Regil LM, et al. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane database of systematic reviews*. 2010;10: CD007950.
28. Mendonça VJ. Maternal Folic Acid Intake and Risk of No syndromic Orofacial Clefts: A Hospital-Based Case–Control Study in Bangalore, India. *The Cleft Palate-Craniofacial J*. 2019; 1055665619893214: 678-686.
29. Millacura N, et al. Effects of folic acid fortification on orofacial clefts prevalence: a meta-analysis. *Public health nutrition*. 2017; 20 (12): 2260-2268.
30. Morris JK. Does lamotrigine use in pregnancy increase orofacial cleft risk relative to other malformations? *Neurol*. 2008; 714-722.
31. Dolk H, et al. Lamotrigine use in pregnancy and risk of orofacial cleft and other congenital anomalies. *Neurol*.2016; 86(18): 1716-1725.
32. Jentink J, et al. Valproic acid monotherapy exposure in the first trimester of pregnancy and risk of specific birth defects. *N Engl J Med* 2010 b. 2010; 362: 2185-193.
33. Artama M, et al. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurol*. 2005; 64(11): 1874-1878.

A responsabilidade de conceitos emitidos e de todos os artigos publicados caberá inteiramente aos autores.

Da mesma forma os autores serão responsáveis também pelas imagens, fotos e ilustrações inclusas no trabalho a ser publicado.