

## **O papel do ácido fólico na prevenção das fissuras labiopalatinas não síndrômicas: uma revisão integrativa**

### **The role of folic acid in the prevention of non-syndromic cleft lip and palate: an integrative review**

Recebimento dos originais: 21/10/2018

Aceitação para publicação: 27/11/2018

#### **Carolina Maia Silva**

Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação

Instituição: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo  
(HRAC-USP)

Endereço: Rua Silvio Marchione, 3-20 – Vila Universitária, Bauru – SP, Brasil

E-mail: carolinamaia@usp.br

#### **Maria Carolina de Moraes Pereira**

Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação

Instituição: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo  
(HRAC-USP)

Endereço: Rua Silvio Marchione, 3-20 – Vila Universitária, Bauru – SP, Brasil

E-mail: mcarolinapereira@usp.br

#### **Thaís Bernardes de Queiroz**

Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação

Instituição: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo  
(HRAC-USP)

Endereço: Rua Silvio Marchione, 3-20 – Vila Universitária, Bauru – SP, Brasil

E-mail: thaisqueiroz@usp.br

#### **Lucimara Teixeira das Neves**

Professora Associada ao Departamento de Ciências Biológicas da Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo (FOB-USP) e do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo (HRAC-USP)

Endereço: Alameda Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Vila Universitária, Bauru – SP, Brasil

E-mail: lucimaraneves@fob.usp.br

## **RESUMO**

A fissura labiopalatina é a anomalia craniofacial congênita mais comum e, por isso, é considerada um problema de saúde pública pela Organização Mundial da Saúde. Existem evidências de que o consumo de ácido fólico suplementar poderia reduzir os riscos de fissuras labiopalatinas não síndrômicas (FLPNS), entretanto, alguns estudos apresentam controvérsias em relação ao possível efeito protetor dessa suplementação, principalmente no que se refere à dose e ao tempo de uso do suplemento. Sendo assim, esta revisão de literatura teve como principal objetivo verificar o

possível efeito protetor do ácido fólico na prevenção da ocorrência das FLPNS. Para tal, foi realizada uma busca em bases de dados internacionais indexadas, por meio das quais foram selecionados 9 artigos relacionados ao tema. Seis estudos constataram diminuição na ocorrência de FLPNS após o uso de ácido fólico ou multivitamínicos contendo o composto durante o período periconcepcional. Os três estudos restantes não encontraram relação entre a suplementação com ácido fólico e a redução no número de casos de FLPNS, porém esses resultados podem estar relacionados ao período de utilização do composto, fora do período ideal. Na presente revisão, foi possível constatar que o ácido fólico mostrou um potencial efeito protetor na prevenção das fissuras labiopalatinas não sindrômicas. No entanto, deve-se considerar que novas pesquisas são necessárias para uma melhor compreensão dos mecanismos de ação do ácido fólico, especificamente para a ocorrência de fissuras labiopalatinas. Além disso, estes achados a respeito do uso do ácido fólico na prevenção das fissuras orais deveriam alcançar não apenas a comunidade acadêmica e científica, mas também a população em geral, especialmente profissionais da saúde que trabalham no atendimento a mulheres em idade reprodutiva.

**Palavras-chave:** folato; suplementação; fissura de lábio; fissura de palato.

## ABSTRACT

The cleft lip and palate are the most common congenital craniofacial anomaly and therefore the World Health Organization considers it a public health problem. There is evidence that additional folic acid consumption could reduce the risk of non-syndromic cleft lip and palate (NSCLP), however, some studies present controversies in relation to possible protective effect of this supplementation, especially with regard to the dose and the duration of use of the supplement. Thus, this literature review had as main objective to verify the possible protective effect of folic acid in the prevention of the occurrence of NSCLP. So, a search was performed in indexed international databases, whereby 9 articles related to the topic were selected. Six studies found a decrease in the occurrence of NSCLP after the use of folic acid or multivitamins containing the compound during the periconceptional period. The three remaining studies did not find a relationship between folic acid supplementation and the reduction in the number of NSCLP cases, but these results may be related to the period of use of the compound, after the ideal period. In the present review, it was possible to verify that folic acid showed a potential protective effect in the prevention of non-syndromic cleft lip and palate. However, it should be considered that new research is necessary for a better understanding of the mechanisms of action of folic acid, specifically for the occurrence of cleft lip and palate. Moreover, these findings regarding the use of folic acid in the prevention of oral clefts should reach not only the academic and scientific community, but also the general population, especially health professionals who work in the care of women in reproductive age.

**Keywords:** folate; supplementation; cleft lip; cleft palate.

## 1INTRODUÇÃO

A fissura labiopalatina é o defeito craniofacial congênito mais comum e de maior gravidade que acomete a face e a boca (MOSSEY; DAVIES; LITTLE, 2007; TOLAROVA, 2016). Por este

motivo, é considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) um problema de saúde pública (WHO, 2004). As fissuras orais apresentam distribuição variada, de acordo com os grupos étnicos, localização geográfica e nível socioeconômico e, em geral, a prevalência está em torno de 1 para cada 700 nascidos vivos (MOSSEY et al., 2009; DIXON et al., 2011). Cerca de 30% das fissuras de lábio e palato são consideradas sindrômicas, como parte de um quadro mais amplo (MOSSEY et al., 2009; LESLIE; MARAZITA, 2013). E, aproximadamente 70% delas são classificadas como não-sindrômicas, cuja etiologia é complexa e multifatorial, com associação de fatores genéticos e ambientais (DIXON et al., 2011; WATKINS et al., 2014).

Em relação aos fatores ambientais envolvidos na ocorrência das fissuras, a literatura discute fatores considerados de risco para a ocorrência da anomalia, como tabagismo materno, consumo de álcool, diabetes, uso de medicamentos e exposição a produtos tóxicos, como pesticidas (WHO, 2001; SHAW, 2004; GONZÁLEZ et al., 2008; AGBENORKU, 2013; SABBAGH et al., 2015). Mas, também aponta a existência de fatores protetores, pois existem evidências de que o consumo de ácido fólico possa reduzir os riscos de fissuras orais (BAILEY; BERRY, 2005; BADOVINAC et al., 2007; MOLINA-SOLANA et al., 2013). Entretanto, alguns estudos se mostram controversos em relação ao possível efeito protetor dessa suplementação com ácido fólico, principalmente no que se refere à dose e ao tempo de uso do suplemento (GILDESTAD et al., 2015; ITO et al., 2019).

O uso do ácido fólico no período periconcepcional vem sendo recomendado e bem estabelecido para prevenir a ocorrência de defeitos do tubo neural (DTN) (BADOVINAC et al., 2007; AGBENORKU, 2013; GILDESTAD et al., 2015). Uma justificativa para utilização do ácido fólico na prevenção das fissuras orais, seria de que os DTN e as fissura labiopalatina ocorrem em períodos embriologicamente semelhantes, e, além disso, o desenvolvimento das estruturas faciais se dá a partir de células oriundas da crista neural, originárias do fechamento do tubo neural (BADOVINAC et al., 2007; DE-REGIL et al., 2015). O ácido fólico, por sua vez, desempenha papel importante na embriogênese, atuando na síntese de DNA e RNA. Além disso, é também a forma mais estável do folato, por isso é frequentemente utilizado em suplementos e alimentos fortificados (DE-REGIL et al., 2015; DIEN et al., 2018). A ação do folato está relacionada a mecanismos para a transferência de grupos metil para moléculas envolvidas em processos biológicos, com papel importante no desenvolvimento embrionário inicial. Assim, a sua insuficiência poderia comprometer a proliferação e diferenciação celular durante a embriogênese, afetando as células da crista neural, que apresentam alta taxa de proliferação, e desencadeando defeitos congênitos, como, por exemplo, as fissuras orofaciais (BLANCO et al., 2016; MILLACURA et al., 2017).

Diante do exposto, o presente estudo objetivou revisar criticamente a literatura disponível a respeito do uso materno do ácido fólico, durante o período pré e pós-concepcional, como forma de prevenção de fissuras labiopalatinas não-sindrômicas, discutindo a importância de sua suplementação na prevenção dessa anomalia.

## **2 MATERIAL E MÉTODOS**

### **2.1 Desing Do Estudo**

Este estudo foi conduzido como uma revisão integrativa do uso do ácido fólico na prevenção de fissuras labiopalatinas.

## **3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE**

### **3.1 Critérios de inclusão**

Foram incluídas pesquisas a respeito da suplementação com ácido fólico como forma preventiva para as fissuras orofaciais não sindrômica. Os critérios PICOS (população, intervenção, comparação, resultados e design do estudo) foram utilizados para construir a questão de pesquisa, adotando os seguintes critérios de inclusão: (i) População: mulheres de qualquer etnia, com ou sem histórico familiar positivo para fissuras labiopalatinas não sindrômica; (ii) Intervenção: suplementação com ácido fólico como sendo uma forma preventiva para as fissuras orofaciais; (iii) Comparação: verificar os benefícios desta suplementação na prevenção dessas anomalias congênitas; (iv) Resultados: analisar a relação entre a frequência/dose utilizada na suplementação com ácido fólico e a ocorrência das fissuras orofaciais; (v) Design do estudo: estudos observacionais, do tipo caso-controle e coorte e estudos de casos. Também utilizamos restrição do idioma, tendo sido selecionados apenas artigos em inglês.

### **3.2 Critérios de exclusão**

Os estudos não aceitos foram excluídos por alguma das razões abaixo: (i) estudo da suplementação do ácido fólico em pacientes com SPR sindrômica; (ii) estudos que não classificavam a SPR em sindrômica e não sindrômica; (iii) pesquisas em animais; (iv) artigos com enfoque genético; (v) estudos em idioma diferente do citado no critério de inclusão; (vi) revisões de literatura e opiniões pessoais.

### 3.3 Fontes de informação e estratégias de busca

As estratégias de busca foram realizadas na base de dados PubMed/Medline, e incluíram os seguintes termos: “cleftlip AND cleftpalate AND folicacid”; “orofacial cleft AND folicacid”. As buscas ocorreram no dia 26 de setembro de 2018.

### 3.4 Seleção de estudo

Os artigos foram selecionados em duas fases, seguindo o modelo de duplo-cego. Na primeira fase, os autores (CMS e MCMP) leram os títulos e os resumos, e selecionaram aqueles que, aparentemente, enquadravam-se nos critérios de inclusão. Na segunda fase, os textos completos foram analisados, e os artigos que não estavam de acordo com os critérios de inclusão foram descartados. Ao final, ambos autores compararam os artigos selecionados, a fim de verificar diferenças de opiniões e eliminar duplicidades. Em relação aos artigos com divergência de opiniões, os autores revisaram os trabalhos e chegaram a um consenso quanto sua inclusão ou não.

### 3.5 Processo de coleta das informações

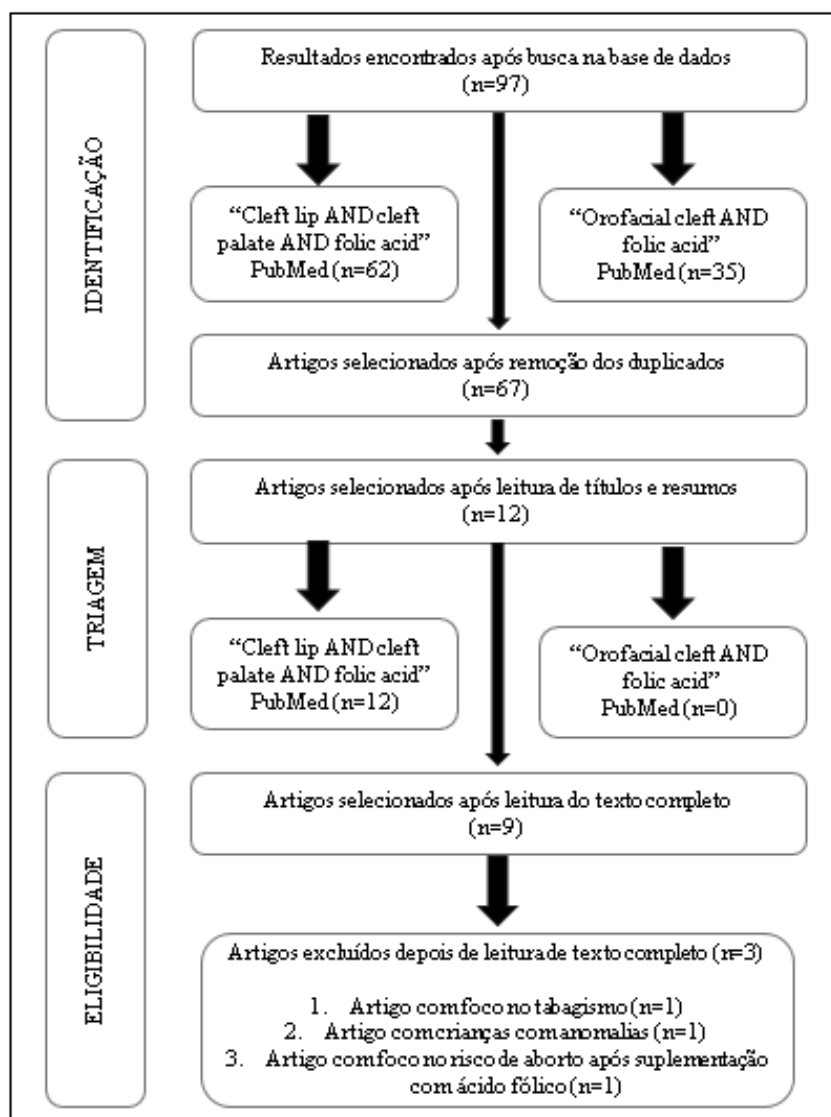
Um autor (CMS) coletou as seguintes informações dos artigos incluídos: autores, ano de publicação, desenho do estudo, número de amostra, origem geográfica das amostras. O segundo autor (MCMP) verificou todas as informações analisadas. Os desacordos foram resolvidos por discussão e concordância mútua entre ambos.

## 4 RESULTADOS

O fluxograma mostra detalhadamente o processo de identificação, inclusão e exclusão dos artigos (Figura 1). Na primeira fase, denominada de identificação, selecionamos 97 artigos na base de dados PubMed/Medline. Os artigos repetidos foram excluídos e, ao final, restaram 67 artigos. Posteriormente, na fase de triagem, fizemos a seleção dos artigos com base na avaliação dos títulos e resumos, permanecendo, 12 artigos. Após a leitura dos textos completos, foram excluídos 3 artigos que não condiziam com os critérios de inclusão estabelecidos (1 artigo com foco no fumo e não na utilização do ácido fólico como medida preventiva para as fissuras orofaciais não sindrômicas; 1 artigo cujo grupo controle consistia em crianças com FLP e outras malformações associadas e 1 artigo que avaliava o risco de aborto, e não de FLP, após suplementação com ácido fólico). Ao final dessas duas fases de análise, 9 artigos se enquadravam nos critérios de inclusão estabelecidos (Dien et al., 2018; Xu et al., 2018; Neogi et al., 2017; Gildestad et al., 2015; Hao et al., 2015; Xu et al., 2015; Lin; Shu; Tang, 2014; Souza; Raskin, 2013; Wehby et al., 2013), os quais compuseram a revisão.

Estudos do tipo caso-controle foram os mais prevalentes, representando 66,67% do total avaliado. Sete dos 9 estudos revisados tinham dentre seus objetivos analisar o uso materno da suplementação por ácido fólico ou multivitamínico contendo ácido fólico, a fim de verificar se apresentavam ou não algum efeito protetor em relação à ocorrência das fissuras labiopalatinas. Outros dois estudos avaliaram, respectivamente, se houve diminuição no número de casos com FLP após a fortificação da farinha de trigo com ácido fólico dentre mulheres com fissuras de lábio e/ou palato atendidas em centros de referência; e o efeito da alta dosagem (4 mg) e da baixa dosagem (0,4 mg) de suplementação com ácido fólico na recorrência de fissuras orais entre filhos de mulheres brasileiras. Em 6 artigos (66,67%), foi avaliado o uso do ácido fólico no período periconcepcional, determinado por até 3 meses antes da concepção até o primeiro trimestre de gestação. Enquanto nos 3 estudos restantes, 2 avaliaram esse mesmo uso no primeiro trimestre de gestação; e 1 não detalhou o período gestacional analisado (Tabela 1). Os métodos de coleta de informações mais utilizados (66,67%) foram as entrevistas (presenciais ou por telefone) associadas ou não tanto à aplicação de questionário estruturado quanto à análise de registros médicos. Análise isolada de prontuários médicos foi aplicada por 1 único estudo, assim como a coleta de dados a partir de Banco de Registros Médicos de Nascimento.

Figura 1: Fluxograma da busca da literatura e os critérios de inclusão adotados (adaptado do PRISMA).



Fonte: Moheret al. (2009).

Estudos do tipo caso-controle foram os mais prevalentes, representando 66,67% do total avaliado. Sete dos 9 estudos revisados tinham dentre seus objetivos analisar o uso materno da suplementação por ácido fólico ou multivitamínico contendo ácido fólico, a fim de verificar se apresentavam ou não algum efeito protetor em relação à ocorrência das fissuras labiopalatinas. Outros dois estudos avaliaram, respectivamente, se houve diminuição no número de casos com FLP após a fortificação da farinha de trigo com ácido fólico dentre mulheres com fissuras de lábio e/ou palato atendidas em centros de referência; e o efeito da alta dosagem (4 mg) e da baixa dosagem (0,4 mg) de suplementação com ácido fólico na recorrência de fissuras orais entre filhos de mulheres brasileiras. Em 6 artigos (66,67%), foi avaliado o uso do ácido fólico no período periconcepcional, determinado por até 3 meses antes da concepção até o primeiro trimestre de gestação. Enquanto nos 3 estudos restantes, 2 avaliaram esse mesmo uso no primeiro trimestre de gestação; e 1 não detalhou o período gestacional analisado (Tabela 1). Os métodos de coleta de

informações mais utilizados (66,67%) foram as entrevistas (presenciais ou por telefone) associadas ou não tanto à aplicação de questionário estruturado quanto à análise de registros médicos. Análise isolada de prontuários médicos foi aplicada por 1 único estudo, assim como a coleta de dados a partir de Banco de Registros Médicos de Nascimento.

A Tabela 1 reúne os principais dados coletados dos artigos revisados, bem como a conclusão quanto ao efeito protetor ou não do ácido fólico na ocorrência da FLP não sindrômica. Seis estudos (66,67%) constataram diminuição na ocorrência de FLPNS após o uso de ácido fólico ou multivitamínicos contendo o composto, tendo 5 deles apresentado uma associação estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ), tanto para o uso no período periconcepcional, neste caso, 1 mês antes da concepção até o primeiro trimestre de gestação; quanto durante o primeiro trimestre apenas. Somente 1 artigo com associação significativa entre ácido fólico e diminuição do número de casos de FLPs não informou o período de uso considerado (Tabela 1).



Tabela 1 – Síntese das principais informações contidas nos 9 estudos revisados, e a conclusão quanto ao efeito protetor do ácido fólico em relação às fissuras labiopalatinas não sindrômicas.

Estudo	País	Tipo de Estudo	Método de Coleta dos Dados	Amostra	Período	Suplementação com ácido fólico diminuiu o risco de fissuras orais?	
						Sim	Não
Dienet al. (2018)	Vietnã	Caso-controle	Entrevista com questionário	Grupo caso (n= 170 bebês com FLP±FP e FP); Grupo controle (n= 170 bebês sem FLP)	Periconcepcional <sup>1</sup>	X <sup>a</sup>	
Xuet al. (2017)	China	Caso-controle	Questionário e revisão de registros médicos	Grupo caso (n= 236 crianças com FLP±FP e FP); Grupo Controle (n= 209 crianças sem FLP)	Periconcepcional <sup>1</sup>	X <sup>a</sup>	
Neogiet al. (2017)	Índia	Caso-controle	Entrevista com questionário e revisão de registros médicos	Grupo caso (n= 150 indivíduos com FL±FP e FP); Grupo Controle (n= 600 indivíduos sem FLP)	Periconcepcional <sup>2</sup>		X
Gildestadet al. (2015)	Noruega	Observacional - Populacional	Banco de dados – registros médicos de nascimentos	880568 gestações de 528220 mulheres, sendo: 1314 indivíduos com fissuras orais isoladas	Periconcepcional <sup>3</sup>		X
Haoet al. (2015)	China	Caso-controle	Entrevista com questionário	Grupo caso (n= 499 indivíduos com FL±FP e FP); Grupo controle (n= 480 indivíduos sem FLP)	Periconcepcional <sup>1</sup>		X
Xuet al. (2015)	China	Caso-controle	Entrevista com questionário	Grupo caso (n= 200 indivíduos com FL±FP e FP); Grupo controle (n= 327 indivíduos sem FLP)	Primeiro trimestre de gestação	X <sup>a</sup>	

Lin, Shu e Tang (2014)	China	Caso-controle	Entrevista com questionário	Grupo caso (n= 479 crianças com FL±FP e FP); Grupo controle (n= 479 crianças sem FLP)	Primeiro trimestre de gestação	X <sup>a</sup>
Souza e Raskin (2013)	Brasil	Observacional - Populacional	Prontuários médicos	Grupo I (n= 1838 pacientes com FL±FP e FP, atendidos de 2006 a 2009); Grupo II, para determinar prevalência de FLP (n= 1198 pacientes com FL±FP e FP, nascidos entre 2002 e 2008).	-	X <sup>a</sup>
Wehby et al. (2013)	Brasil	Coorte	Entrevista presencial e/ou via fone	Grupo caso (n= 1257 mulheres = 4,0 mg de ácido fólico); Grupo Controle (n= 1251 mulheres = 0,4 mg de ácido fólico), com FLPNS ou que tenha tido na última gestação uma criança com FLPNS.	Periconcepcional <sup>1</sup>	X

FL±FP = Fissura de Lábio com ou sem Fissura de Palato. FP = Fissura de Palato Isolada. FLPNS = Fissura labiopalatina não sindrômica. <sup>1</sup>1 mês antes da concepção até o primeiro trimestre de gestação; <sup>2</sup>3 meses antes da concepção até o primeiro trimestre de gestação; <sup>3</sup>Antes da concepção (não informaram período) até o primeiro trimestre de gestação. <sup>a</sup>Dados estatisticamente significativos (p<0,05).

## 5 DISCUSSÃO

O uso de ácido fólico com o objetivo de prevenir defeitos no tubo neural decorrentes de falha em seu fechamento é um assunto bem sedimentado e difundido na literatura mundial. Além disso, diversos estudos apoiam essa prescrição no período periconcepcional, isolado ou combinado com outras vitaminas e minerais (BADOVINAC et al., 2007; AGBENORKU, 2013; OMS, 2013; ALLAGH et al., 2015; GILDESTAD et al., 2015). Entretanto, em relação às fissuras labiopalatinas, a literatura se mostra controversa em relação ao possível efeito protetor desse composto, principalmente no que diz respeito à dose, frequência e período em que o nutriente deve ser consumido (GILDESTAD et al., 2013; ITO et al., 2019).

Nesta revisão, alguns estudos demonstraram que o uso do ácido fólico foi associado à diminuição do risco de fissuras orofaciais, ou seja, apresentou um efeito protetor em relação à ocorrência da anomalia. Dentre os seis estudos que encontraram essa associação positiva, em três deles a suplementação foi realizada durante o período periconcepcional, compreendido, nestes estudos, a partir do primeiro mês antes da concepção até o primeiro trimestre de gestação (WEHBY et al., 2013; DIEN et al., 2018; XU et al., 2018). O uso de suplementos contendo ácido fólico no período periconcepcional é preconizado pela OMS uma vez ao dia, durante toda a gestação. Isso porque esta medida é considerada relevante na prevenção de defeitos no tubo neural, estrutura que se fecha por volta do 28º dia da gestação. O uso da suplementação após o 1º mês não teria um efeito preventivo nos defeitos congênitos do tubo, porém poderia ter a possibilidade de interferir em outros aspectos importantes da saúde materno-fetal (OMS, 2013). Levando em consideração que a formação da face ocorre a partir da migração de células originadas a partir da crista neural, evento que acontece em período embriológico concomitante ao fechamento do tubo neural, alguns estudos apontam que essa suplementação com o ácido fólico, mesmo após o primeiro mês, teria potencial de auxiliar da mesma forma na prevenção das fissuras orais (BADOVINAC et al., 2007; DE-REGIL et al., 2015). Portanto, o período periconcepcional é considerado um momento determinante para intervenções que promovam uma condição ideal do ambiente uterino no contexto da saúde materna, aumentando, assim, a probabilidade de resultados positivos para o desenvolvimento satisfatório do embrião. Em relação à dosagem administrada, aparentemente pareceu não influenciar nos resultados obtidos no estudo brasileiro, realizado por Wehby e colaboradores (2013), que ao avaliarem duas dosagens diferentes (0,4 mg e 4 mg) de ácido fólico, constataram que ambas foram eficientes em reduzir a ocorrência de fissuras labiopalatinas. No entanto, não foi encontrada diferença estatística significativa, segundo os autores, possivelmente em razão do pequeno tamanho

da amostra avaliada (WEHBY et al., 2013), apesar de mais de 1000 pacientes (em cada grupo) terem sido recrutados para o estudo.

Ainda dentre os seis estudos citados acima, um deles apresentou associação significativa entre o consumo de ácido fólico, por meio da fortificação da farinha de trigo com ácido fólico, e a diminuição da incidência de nascimentos de crianças com FLP não síndrômica em um estado brasileiro (SOUZA; RASKIN, 2013). Esse tipo de fortificação de cereais manufaturados, como é o caso da farinha, foi determinado em 1998 pela *FDA (Food and Drug Administration)*. Nessa determinação foi estabelecido que os cereais recebessem fortificação de ácido fólico na concentração de 0,14 mg/100 g, nos Estados Unidos. Essa medida foi adotada considerando a recomendação de que as gestantes deveriam consumir ácido fólico, uma vez que durante a gestação há uma necessidade de maior demanda desse nutriente devido ao crescimento de estruturas embrionárias e fetais. Assim sendo, o seu déficit poderia alterar as taxas de proliferação celular (MILLACURA et al., 2017). Posteriormente, diversos países aderiram à fortificação, levando em consideração sua rápida efetividade, baixo custo e comprovada redução de defeitos no tubo neural. No Brasil, a fortificação tornou-se obrigatória em 2004 (SANTOS; PEREIRA, 2007; POLETTA et al., 2018). Neste estudo de Souza e Raskin (2013), resultados satisfatórios foram observados em relação à diminuição dos casos de fissuras não síndrômicas no Brasil após a resolução do Ministério da Saúde que tornou obrigatória a fortificação de farinha de trigo com 1,5 mg/kg de ácido fólico. Em relação à fissura de lábio e palato, houve uma diminuição de 18,52%; e para os casos de fissuras de lábio (FL) e fissura de palato isolada (FP) os decréscimos foram de 33,59% e 39,66%, respectivamente. Os resultados encontrados nesta pesquisa demonstram a importância da política pública adotada pelo país, entretanto, segundo os autores, não há evidências significativas de que a política de fortificação tenha sozinha acarretado esse efeito, uma vez que outras variáveis não avaliadas no estudo poderiam interferir na incidência e recorrência de fissuras orais (SOUZA; RASKIN, 2013).

Os dois últimos estudos nos quais foi constatada associação significativa entre o uso de ácido fólico e a redução de fissuras orofaciais foram do tipo caso-controle, conduzidos na China (LIN; SHU; TANG, 2014; XU et al., 2015). Ambos realizaram entrevistas com a aplicação de questionários em que, dentre as questões abordadas, constava o uso de suplementação contendo ácido fólico durante a o primeiro trimestre de gestação. O estudo realizado por Xu et al. (2015) demonstrou que 82,6% das mães do grupo controle fizeram uso de suplemento contendo ácido fólico no primeiro trimestre de gestação, enquanto que apenas 45,5% das mães do grupo casos o tinham feito ( $p < 0,001$ ). No estudo de Lin, Shu e Tang (2014) foram encontrados resultados similares, com 67,6% dos controles tendo utilizado suplemento de ácido fólico, contra 41,1% dos

casos ( $p < 0,001$ ). Os achados de ambos estudos indicam, portanto, que o ácido fólico exibiu um efeito protetor para a ocorrência da fissura labiopalatina não sindrômica nesta população, mesmo tendo sido utilizado tamanho amostral distinto, com o dobro de indivíduos compondo o grupo caso no segundo estudo. A adoção de entrevista para a coleta dos dados torna a informação mais precisa, já que possibilita que os autores percebam a exatidão da informação relatada pelas mães. No entanto, isso não exclui o viés de memória, tendo em vista que se trata de estudos retrospectivos, e não foi informada a idade da criança das gestações em questão.

O estudo de Neogi et al. (2017), realizado na população indiana, não apresentou resultados significativos para o efeito protetor do ácido fólico, tendo sido superior o número de mães do grupo casos (30,6%) que relataram o uso do nutriente, em comparação ao grupo controle (21,6%). Os autores defendem que o contexto particular da população deve ser considerado, já que os suplementos utilizados pelas mulheres envolviam, além de multivitamínicos e ácido fólico, também preparações caseiras, não tendo como mensurar e nem identificar a presença do nutriente. Além disso, os autores reconhecem que a realidade do consumo do ácido fólico na Índia normalmente se dá após a primeira consulta do acompanhamento pré-natal, entre a 3ª e 4ª semana de gestação (NEOGI et al., 2017), o que seria um início tardio para a suplementação, reduzindo ou anulando o efeito protetor do ácido fólico. No embrião, o fechamento do lábio se completa até a 8ª semana após a concepção, enquanto que do palato finaliza por volta da 12ª semana (TRINDADE; SILVA FILHO, 2007; MOSSEY et al., 2009; LESLIE; MARAZITA, 2013; NEOGI et al., 2017). Considerando esse período crucial para o desenvolvimento das estruturas craniofaciais, apesar de no estudo de Hao et al. (2015) ter sido avaliado o uso do ácido fólico no período periconcepcional, a maioria das mulheres do grupo caso iniciaram o uso após o primeiro mês de gestação (2º ou 3º meses), o que poderia não ter sido o suficiente para estabelecer um efeito protetor para a ocorrência das fissuras labiopalatinas.

Igualmente, o estudo populacional realizado na Noruega por Gildestad e colaboradores (2015) também não encontrou associação significativa entre a suplementação com ácido fólico regular ou qualquer suplemento contendo o composto durante o período periconcepcional e a diminuição do risco de fissuras orais. Foi obtido percentual muito próximo de casos de fissuras labiopalatinas entre mães que utilizaram ácido fólico e qualquer suplemento que o continha, seja antes ou durante a gestação, e aquelas que não fizeram uso de alguma forma de suplementação. Para a coleta de dados, foi utilizado o banco de registros médicos de nascimentos da Noruega, abrangendo de 1999 a 2013, o que pode ter sido um fator limitante do estudo, já que os autores não podem garantir a fidelidade das informações, tendo em vista que foram obtidas por terceiros. Além disso, registros médicos podem apresentar ausência de dados ou, ainda, erros de preenchimento.

Conforme reconhecido pelos autores do estudo, algumas mulheres podem ter sido classificadas erroneamente quanto ao uso de suplementação (GILDESTAD et al., 2015). Acreditamos que a melhor forma de coleta de dados quanto à história da gestação seja por entrevista com a aplicação de questionário, o que garante a segurança e confiabilidades dos dados obtidos. Apesar disso, o estudo é forte, por apresentar uma amostra robusta, e a prevalência estava em conformidade com as estimativas: das 880568 gestações avaliadas, 1314 indivíduos nasceram com fissura labiopalatina não síndrômica, o que representou uma prevalência de 0,15% de casos de FLP.

De forma geral, já é preconizado pela OMS a realização de um programa integrado de suplementação de ferro e ácido fólico como parte da assistência pré-natal e neonatal, já que contribui de forma geral para a saúde da mãe e do recém-nascido, principalmente em relação a ganho de peso e prevenção da anemia (OMS, 2013). Além de fatores como dose e frequência, a literatura relata também que o aproveitamento do ácido fólico ingerido pode sofrer influência de alguns genes envolvidos na cascata de sinalização molecular relacionada ao metabolismo desse composto. O primeiro gene estudado em associação com a ocorrência da fissura labiopalatina foi o *MTHFR*. Polimorfismos neste gene tem o potencial de reduzir a atividade enzimática, prejudicando o metabolismo do folato e, consequentemente, reduzindo seus níveis no organismo (JOHNSON; LITTLE, 2008).

A presente revisão sugere que o ácido fólico apresenta um potencial efeito protetor contra a ocorrência das fissuras labiopalatinas não síndrômicas. Contudo, como sua etiologia é multifatorial e complexa, há ainda muitas controvérsias quanto aos fatores envolvidos nessa malformação e quanto àqueles que poderiam atuar prevenindo sua ocorrência.

Para a elaboração de medidas preventivas para essa anomalia, o foco principal recai especialmente nos fatores ditos ambientais, tendo em vista que são, em geral, passíveis de modificações (MOSSEY et al., 2009). Nesse sentido, deve-se considerar entre esses fatores ambientais, o microambiente uterino, os aspectos nutricionais e de saúde da mulher gestante, variáveis frequentemente não analisadas nos estudos presentes na literatura. É nesse contexto que se insere o uso e a biodisponibilidade do ácido fólico como nutriente essencial, envolvido nos inúmeros processos biológicos que ocorrem durante o desenvolvimento embrionário, especificamente o fechamento do tubo neural e a migração das células da crista neural durante a etapa de fusão dos processos faciais.

Além disso, deve-se considerar que novas pesquisas são necessárias para melhor compreensão dos mecanismos de ação do ácido fólico, especificamente para a ocorrência de fissuras labiopalatinas, pois, apesar de seu potencial efeito na proteção contra defeitos do tubo neural estar bem sedimentado, não há uma base sólida quanto a sua atuação na FLP. Por fim, ressaltamos a

importância de que estes achados alcancem não apenas a comunidade acadêmica e científica, mas também os profissionais que trabalham no atendimento a mulheres em idade reprodutiva e aos usuários de serviços de saúde, a fim de determinar um impacto social, norteando orientações quanto aos aspectos nutricionais e de saúde geral na prevenção das fissuras orofaciais.

## REFERÊNCIAS

AGBENORKU, P. Orofacial Clefts: A Worldwide Review of the Problem. **ISRN Plastic Surgery**, v. 2013, p. 7 pages, 2013. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/348465/>>.

ALLAGH, K. P. et al. Birth Prevalence of Neural Tube Defects and Orofacial Clefts in India: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PloS one**, v. 10, n. 3, p. e0118961, 2015.

BADOVINAC, R. L. et al. Folic acid-containing supplement consumption during pregnancy and risk for oral clefts: A meta-analysis. **Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology**, v. 79, n. 1, p. 8–15, 2007.

BAILEY, L. B.; BERRY, R.J. Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriage. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 81, n. 5, p. 1213–1217, 2005.

BLANCO, R. et al. Maternal biomarkers of methylation status and non-syndromic orofacial cleft risk: a meta-analysis. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 45, n. 11, p. 1323–1332, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2016.06.011>>.

DE-REGIL, L. M. et al. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 12, p. CD007950, 2015.

DIEN, V. H. A. et al. Maternal exposures and risk of oral clefts in South Vietnam. **Birth Defects Research**, v. 110, n. 6, p. 527–537, 2018.

DIXON, M. et al. Cleft lip and Palate: synthesizing generic and enviromental influences. **Nature Reviews Genetics**, v. 12, n. 3, p. 167–178, 2011.



GILDESTAD, T. et al. Folic Acid Supplements and Risk for Oral Clefts in the Newborn: A Population-Based Study. **The British Journal of Nutrition**, v. 114, n. 9, p. 1456–1463, 2015.

GONZÁLEZ, B. S. et al. Oral clefts: a retrospective study of prevalence and predisposal factors in the State of Mexico. **Journal of Oral Science**, v. 50, n. 2, p. 123–129, 2008.

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, n. 9, p. 7172–7184, 2015.

ITO, K. et al. Association Between Maternal Serum Folate Concentrations in the First Trimester and the Risk of Birth Defects: The Hokkaido Study of Environment and Children's Health. **Journal of Epidemiology**, p. 7–10, 2019.

JOHNSON, C. Y.; LITTLE, J. Folate intake, markers of folate status and oral clefts: is the evidence converging? **International journal of epidemiology**, v. 37, n. 5, p. 1041–1058, 2008.

LESLIE, E. J.; MARAZITA, M. L. Genetics of cleft lip and cleft palate. **American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics**, v. 163, n.4, p. 246–258, 2013. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.c.31381>>.

LIN, Y.; SHU, S.; TANG, S. A case-control study of environmental exposures for nonsyndromic cleft of the lip and/or palate in eastern Guangdong, China. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 78, n. 3, p. 544–551, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.01.002>>.

MILLACURA, N. et al. Effects of folic acid fortification on orofacial clefts prevalence: A meta-analysis. **Public Health Nutrition**, v. 20, n. 12, p. 2260–2268, 2017.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS medicine**, v. 6, n. 7, p. e1000097, 2009.

MOLINA-SOLANA, R. et al. Current concepts on the effect of environmental factors on cleft lip



and palate. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 42, n. 2, p. 177–184, 2013.

MOSSEY, P. A. et al. Cleft lip and palate. **The Lancet**, v. 374, n. 9703, p. 1773-1785, 2009. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60695-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60695-4)>.

MOSSEY, P. A.; DAVIES, J. A.; LITTLE, J. Prevention of orofacial clefts: Does pregnancy planning have a role? **Cleft Palate-Craniofacial Journal**, v. 44, n. 3, p. 244–250, 2007.

NEOGI, S. B. et al. Risk factors for orofacial clefts in India: A case–control study. **Birth Defects Research**, v. 109, n. 16, p. 1284–1291, 2017.

OMS. Suplementação diária de ferro e ácido fólico em gestantes. **Diretriz**, p. 29, 2013.

POLETTA, F. A. et al. Neural tube defects : Sex ratio changes after fortification with folic acid. **PLoS one**, v. 13, n. 3, p. e0193127, 2018.

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, n. 3, p. e 0116963, 2015.

SANTOS, L. M. P.; PEREIRA, M. Z. Efeito da fortificação com ácido fólico na redução dos defeitos do tubo neural The effect of folic acid fortification on the reduction of neural tube defects. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, n. 1, p. 17–24, 2007.

SHAW, W. Global strategies to reduce the health care burden of craniofacial anomalies: report of WHO meetings on international collaborative research on craniofacial anomalies. **The Cleft Palate-Craniofacial Journal**, v. 41, n. 3, p. 238–243, 2004.

SOUZA, J.; RASKIN, S. Clinical and epidemiological study of orofacial clefts. **Jornal de Pediatria**, v. 89, n. 2, p. 137–144, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2013.03.010>>.

TOLAROVA, M. M. Global health issues related to cleft lip and palate: Prevention and treatment need to team together. **Indian journal of dental research : official publication of Indian Society**

for Dental Research, 2016.

TRINDADE, I. E. K.; SILVA FILHO, O. G. da. Fissuras labiopalatinas: uma abordagem interdisciplinar. In: **Fissuras labiopalatinas: uma abordagem interdisciplinar**. [s.l: s.n.]

WATKINS, S. E. et al. Classification, epidemiology, and genetics of orofacial clefts. **Clinics in Plastic Surgery**, v. 41, n. 2, p. 149–163, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cps.2013.12.003>>.

WEHBY, G. L. et al. High dosage folic acid supplementation, oral cleft recurrence and fetal growth. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 10, n. 2, p. 590–605, 2013.

WHO. Global strategies to reduce the health-care burden of craniofacial anomalies Global strategies to reduce the health-care burden of craniofacial anomalies. **The Cleft Palate-Craniofacial Journal**, v.41, n. 3, p. 238-243, 2004.

WHO. 2004. **Addressing the global challenges of craniofacial anomalies**. [s.l: s.n.].

XU, D. P. et al. A Study on Environmental Factors for Nonsyndromic Cleft Lip and/or Palate. **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 29, n. 2, p. 364–367, 2018.

XU, L. F. et al. A Case-control Study of Environmental Risk Factors for Nonsyndromic Cleft of the Lip and/or Palate in Xuzhou, China. **Biomedical and environmental sciences**, v. 28, n. 7, p. 535–8, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26248738>>.