

Fissuras orofaciais no estado da Bahia: aonde estamos

Orofacial clefts in the state of Bahia

Silvia Regina de Almeida Reis

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Salvador, Bahia, Brasil. ORCID: 0000-0003-1195-0485. srareis@bahiana.edu.br

As fissuras orofaciais são defeitos congênitos comuns em humanos devido a distúrbios no desenvolvimento embrionário da face. Podem ocorrer como característica de uma síndrome, como parte de um fenótipo resultante de aberrações cromossômicas, ou ainda da exposição durante a gestação a agentes teratogênicos. A maioria das fissuras orofaciais é considerada não sindrômica (FONS) ou isolada, sem qualquer outra anomalia estrutural associada, e somam aproximadamente 70% dos casos de fissuras¹. São divididas em três grupos principais: fissura labial isolada (FL), fissura labial com fissura palatina (FLP) e fissura palatina isolada (FP). Baseado em evidências embriológicas e epidemiológicas, as FLs e FLPs são consideradas variantes do mesmo defeito e classificadas como um único grupo, designado fissura labial com ou sem fissura palatina não-sindrômica (FL±PNS).

A maior prevalência desta anomalia encontra-se em indivíduos de origem asiática e ameríndia, aproximadamente 1/500 nascidos vivos, seguida por indivíduos caucasianos, cerca de 1/1000 nascidos vivos. Os menores índices são observados em indivíduos africanos com prevalência de aproximadamente 1/2.500 nascidos vivos².

O estudo dessas malformações é desafiador, posto que é uma doença multifatorial. Entre os fatores que contribuem para um conhecimento limitado das bases biológicas das FONS destacam-se a heterogeneidade genética da doença, com a participação de muitos genes e regiões cromossômicas, vários com uma penetrância tão pequena que provavelmente os estudos de associação de larga escala genômica - os mais utilizados até o momento - não foram (e não serão) capazes de identificar. Somado a isso destacam-se ainda a influência da ancestralidade - em especial no Brasil por possuir uma população altamente miscigenada - e de fatores ambientais específicos de cada população³.

A população brasileira foi formada por sucessivas ondas migratórias: povos ameríndios já ocupavam o território do que viria a ser o Brasil quando os portugueses desembarcaram no século XV. Do século subsequente ao XIX, povos de origem africana foram trazidos escravizados ao Brasil para trabalho pesado na lavoura e trabalho doméstico. Diversas ondas migratórias adicionais ocorreram nos séculos XIX e XX, com a vinda de italianos, alemães e espanhóis⁵. Todos estes eventos migratórios contribuíram para a formação de uma população

geneticamente diversa. Essa heterogeneidade tem sido documentada em sucessivos estudos genéticos que utilizaram marcadores uniparentais ou autosômicos para demonstrar um típico (embora não seja um padrão uniforme) perfil tri-étnico (Europeu, Africano e Ameríndio) da população brasileira. Sendo um país com dimensões continentais, a imigração não ocorreu uniformemente em suas diversas regiões. Enquanto no Nordeste do Brasil, a contribuição africana foi alta; na região norte, a contribuição dos ameríndios é mais marcante. A influência europeia na região Sul é mais pronunciada^{4,5}.

Realizar pesquisas sobre as FONS no estado da Bahia é instigante por se tratar de população geneticamente heterogênea e enriquecida pelo ancestral africano. Aqui no nosso estado, pesquisas sobre as associações genéticas clássicas, baseadas em estudos de ampla escala genômica (GWAS) nem sempre confirmam lócus de risco para as FL±PNS, em especial no gene IRF6 e no 8q24. Nosso grupo tem realizado contribuições científicas importantes para o entendimento das FL±PNS no estado. Evidenciamos lócus de risco para as FL±PNS apenas nos genes 9q22 (rs 3758249), 10q25.3 (rs7078160) na população com alta ancestralidade africana⁶. Na região cromossômica 8q24 (rs1530300 e rs987525) e no gene IRF6 (rs642961) a associação com as FL±PNS foi apenas marginal. Observamos também transmissão parental do alelo de risco A do gene MTHFR (rs2274976) para os filhos fissurados⁷. Ademais, constatamos que indivíduos fissurados apresentam maior prevalência de anomalias dentárias que impactam no tratamento clínico, cirúrgico e ortodôntico desses pacientes⁸. Mas, foi no âmbito da epidemiologia que os nossos resultados foram mais significativos. Evidenciamos alta prevalência de fissuras na região do Vale do São Francisco e na região Sul em relação às demais macroregiões do estado da Bahia⁹. Todo esse conhecimento tem contribuído para um melhor entendimento desta malformação, em especial no nosso estado.

A Bahia, maior estado do nordeste brasileiro, cuja população alcança mais de 14 milhões de habitantes, conta com apenas dois centros de atendimento a indivíduos com fissuras orofaciais, ambos localizados em Salvador. Um deles sediado na Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e o outro no Hospital Santo Antônio da Associação Obras Sociais Irmã Dulce (AOSID). Este último é credenciado pelo Ministério da Saúde e Secretaria Estadual de Saúde

da Bahia (SESAB) e é referência na realização de tratamento multidisciplinar de fissuras craniofaciais. A existência de apenas dois centros de tratamento ainda não garante uma cobertura assistencial universal aos fissurados do nosso estado. Residência em zonas urbanas fora da região onde o centro de tratamento está localizado e utilização de transporte intermunicipal doado pelas prefeituras locais são fatores que dificultam o acesso ao serviço especializado. Ademais, atividades básicas como escovação supervisionada e aconselhamento genético ainda não são procedimentos institucionalizados nos pacientes desses centros e são realizados apenas com suporte de projetos de pesquisa. Portanto, dar continuidade a pesquisas e estudos sobre as fissuras orofaciais, em especial no estado da Bahia resultará em um melhor entendimento dos fatores preditivos ambientais e genéticos envolvidos na etiopatogenia dessas anomalias com possibilidade de aplicação de métodos preventivos e aconselhamento.

Conflitos de interesses

Nenhum conflito financeiro, legal ou político envolvendo terceiros (governo, empresas e fundações privadas, etc.) foi declarado para nenhum aspecto do trabalho submetido (incluindo mas não limitando-se a subvenções e financiamentos, participação em conselho consultivo, desenho de estudo, preparação de manuscrito, análise estatística, etc.).

Referências

1. Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate. *Lancet*. 2009; 374(9703):1773-85. doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)60695-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60695-4)
2. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet*. 2011;12(3):167-78. doi: [10.1038/nrg2933](https://doi.org/10.1038/nrg2933)
3. Aquino SN, Messetti AC, Bagordakis E, Martelli-Júnior H, Swerts MS, Graner E et al. Polymorphisms in FGF12, VCL, CX43 and VAX1 in Brazilian patients with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *BMC Med Genet*. 2013;14:53. doi: [10.1186/1471-2350-14-53](https://doi.org/10.1186/1471-2350-14-53)
4. Pena SD, Di Pietro G, Fuchshuber-Moraes M, Genro JP, Hutz MH, Kehdy Fde S et al. The genomic ancestry of individuals from different geographical regions of Brazil is more uniform than expected. *PLoS One*. 2011;6(2):e17063. doi: [10.1371/journal.pone.0017063](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017063)

5. Pinto EB. Identificação de polimorfismos genéticos de suscetibilidade às fissuras lábio-palatinas não-sindrômicas em uma população brasileira [dissertação]. Piracicaba: Universidade Estadual de Campinas; 2012.
6. Borges AR, Sá J, Hoshi R, Viena CS, Mariano LC, Veiga PC et al. Genetic risk factors for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in a Brazilian population with high African ancestry. *Am J Med Genet A*. 2015;167(10):2344-9. doi: [10.1002/ajmg.a.37181](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37181)
7. Aquino SN, Hoshi R, Bagordakis E, Pucciarelli MG, Messetti AC, Moreira H et al. MTHFR rs2274976 polymorphism is a risk marker for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in the Brazilian population. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2014;100(1):30-5. doi: [10.1002/bdra.23199](https://doi.org/10.1002/bdra.23199)
8. Sá J, Mariano LC, Canguçu D, Coutinho TSL, Hoshi R, Medrado AP et al. Dental anomalies in a Brazilian cleft population. *Cleft Palate Craniofac J*. 2016b;53(6):714-9. doi: [10.1597/14-303](https://doi.org/10.1597/14-303)
9. Maranhão S. Prevalence of nonsyndromic cleft lip and/or palate and environmental factors in state of Bahia, Brazil [dissertação]. Salvador: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; 2017.