



## EDITORIAL

# Advancing and prioritizing research on oral clefts in Brazil<sup>☆,☆☆</sup>

## Avançando e priorizando a pesquisa sobre fissuras orais no Brasil

George L. Wehby

*MPH. Doutor, Professor-associado, Department of Health Management and Policy, College of Public Health, University of Iowa, Iowa City, EUA*

A pesquisa sobre fissuras orais tem crescido visivelmente nas últimas duas décadas, numa tentativa de abranger os vários aspectos das fissuras orais, incluindo etiologia, epidemiologia, prevenção, tratamentos, serviços de saúde e resultados de saúde e socioeconômicos de pacientes e famílias. Os pesquisadores de múltiplos campos disciplinares têm juntado esforços para investigar essas áreas complexas. O Brasil fornece um cenário único para esses estudos por várias razões. Como o maior país na América do Sul, o Brasil possui uma grande quantidade de recém-nascidos com fissuras orais durante o ano, grosseiramente estimada entre 2.900 e 4.400 nascimentos em 2011.\* Além disso, o Brasil possui uma das populações mais diversificadas em termos de ancestralidade, tornando-o particularmente adequado para estudos genéticos com base em mapeamento por miscigenação. Adicionalmente, o Brasil possui alguns dos maiores centros especializados para tratamento de fissuras orais e anomalias craniofaciais, como o hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC), ou “Centrinho”, em Bauru, São Paulo e o Centro de Atendimento Integrado ao

Fissurado Lábio Palatal (CAIF) em Curitiba, Paraná, dentre outros. Esses centros fornecem um cenário particularmente adequado para estudos intervencionistas relacionados à prevenção ou ao tratamento.

As lacunas e prioridades da pesquisa de fissuras orais foram identificadas em uma oficina do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC).<sup>1</sup> Essas, é claro, são úteis para consideração e pesquisa. Entretanto, identificamos, aqui, prioridades que são particularmente relevantes para o fortalecimento e expansão da pesquisa sobre fissuras orais no Brasil em quatro áreas: vigilância epidemiológica, pesquisa sobre fatores ambientais e genéticos, estudos de resultados e prevenção.

### Vigilância epidemiológica

A vigilância de defeitos congênitos com base populacional é essencial para formar a capacidade de pesquisa epidemiológica. Criar um programa de nível nacional é a abordagem mais inclusiva para identificar e rastrear defeitos congênitos. Contudo, poderá ser desafiador projetar e implementar esses programas, principalmente em grandes países. Na ausência de programas nacionais, os estaduais são bons substitutos. Souza e Raskin<sup>2</sup> descrevem os programas de vigilância atualmente disponíveis no Brasil. Aquele com base na declaração de nascido vivo é um programa de nível nacional. Contudo, conforme destacado pelos auto-

\*Esses números têm como base os cálculos do autor com as seguintes premissas: taxa bruta de natalidade de 15 por 1.000 habitantes e população total de 196.655.014 em 2011 (Banco Mundial: <http://data.worldbank.org/indicator>) e um intervalo de incidência de fissuras de 1,5/1.000 (Lopez-Camelo et al., 2010) a 1/1.010 (Souza & Raskin, 2012).

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.03.013>

\*Como citar este artigo: Wehby GL. Advancing and prioritizing research on oral clefts in Brazil. J Pediatr (Rio J). 2013;89:112–5.

\*\*Ver artigo de Souza J et al. nas páginas 137–44.

E-mail: [george-wehby@uiowa.edu](mailto:george-wehby@uiowa.edu)

res, ele possui diversas limitações, incluindo preocupações acerca da completude e precisão da descrição. Portanto, ainda existe uma necessidade de criar programa(s) de base populacional neste país. Isso é importante para se obter uma estimativa precisa da prevalência de fissuras orais por tipo e mudanças nas tendências com o passar do tempo. O rastreamento com base em clínicas, como o apresentado em Souza e Raskin,<sup>2</sup> é uma alternativa quando programas de base populacional não estão disponíveis. Entretanto, abordagens com base em clínicas são prejudicadas por diversas limitações bem conhecidas, incluindo o viés de seleção de caso, que poderá conduzir de forma equivocada as estimativas, dentre outras.

## Pesquisa sobre fatores ambientais e genéticos

Além do rastreamento epidemiológico preciso, coletar dados significativos sobre fatores de risco ambiental - conjuntamente definidos aqui de forma a incluir saúde (doenças crônicas como diabetes e obesidade, e problemas agudos como infecções e uso de medicação) e comportamento (como fumo, consumo de álcool, nutrição e uso de vitaminas) materno, dados demográficos, socioeconômicos e do ambiente físico (como qualidade do ar e exposições a teratogênicos) - em *amostras com base populacional* é essencial para pesquisas destinadas ao estudo das contribuições desses fatores para a etiologia de fissuras orais. Da mesma forma, coletar o DNA das *mesmas* amostras é essencial para estudos de etiologia genética, incluindo efeitos da interação gene-ambiente, cuja contribuição para fissuras orais tem sido demonstrada, como a interação entre o fumo e certos genes das vias de desintoxicação.<sup>3</sup> Conduzir essa pesquisa especificamente na população brasileira é importante, considerando a possível heterogeneidade dos efeitos de fatores de risco ambientais e genéticos entre as populações, o que limitaria a generalidade de resultados sobre alguns fatores de risco com base em outras populações.

Também é importante conduzir pesquisas que possam abranger os efeitos causais de fatores de risco ambiental, e não apenas a associação, como, por exemplo, por meio da aplicação de variáveis instrumentais genéticas (ou Randomização Mendeliana),<sup>4,8</sup> que fornece outro incentivo para a coleta de dados ambientais e genéticos nas *mesmas* amostras com base populacional. Essa pesquisa exige a coleta de dados semelhantes (idealmente selecionados aleatoriamente) em controles representativos da população não afetada. Considerando os prováveis desafios de coletar sistematicamente dados ambientais e genéticos na maioria da população afetada por fissuras orais em um grande país como o Brasil, uma alternativa é a coleta de dados coordenados por meio de múltiplas amostras estaduais, conforme realizado no Estudo Nacional de Prevenção a Defeitos Congênitos nos Estados Unidos.<sup>5</sup> Apesar de ser possível conduzir esses estudos utilizando amostras com base em clínicas, os problemas de generalidade limitada e

estimativas equivocadas devido à seletividade das amostras poderão reduzir significativamente o valor da pesquisa para fatores de risco ambiental.

## Estudos dos resultados

Esta é outra área de pesquisa importante para entender os efeitos de fissuras orais sobre a saúde e o bem-estar de indivíduos afetados e suas famílias durante a infância e a adolescência, bem como a longo prazo, como adultos. Essa pesquisa é essencial para identificar as necessidades de indivíduos afetados e suas famílias, bem como conceber intervenções para atender a essas necessidades e melhorar os resultados das famílias afetadas. Os resultados específicos a serem considerados são: sobrevivência infantil e problemas de saúde; eficácia; qualidade e custo de tratamentos cirúrgicos; médicos; odontológicos e comportamentais; da infância até o início da idade adulta; acesso a esses tratamentos; estado psicossocial da criança e do adolescente; desempenho escolar da criança/adolescente e saúde a longo prazo (problemas crônicos, utilização do setor de saúde, riscos de mortalidade); bem-estar psicossocial (saúde mental, adaptação social, casamento); desempenho econômico (nível de escolaridade, emprego, renda); e qualidade de vida. Estudar o efeito de se ter uma criança com fissuras orais sobre a situação financeira e a qualidade de vida da família e o bem-estar psicossocial dos pais e irmãos também é importante.

Diversos estudos anteriores avaliaram alguns desses resultados utilizando dados de países desenvolvidos,<sup>9-15</sup> no entanto, são necessárias mais pesquisas para vários desses resultados, principalmente utilizando projetos robustos e grandes amostras populacionais de países menos desenvolvidos, pois não está claro em que medida esses resultados são generalizáveis entre países. Os resultados de indivíduos afetados e suas famílias poderão variar de acordo com alguns fatores, incluindo efeitos individuais e familiares (p. ex. situação socioeconômica dos pais), características da vizinhança (p. ex. qualidade das escolas, disponibilidade e qualidade dos profissionais de saúde com experiência no tratamento de pacientes com fissuras orais e redes e apoio social) e fatores relacionados ao país (como características do sistema de saúde e políticas relacionadas à cobertura de saúde e acesso e qualidade dos serviços de assistência médica). Como esses fatores variam muito entre os diferentes países, estudos com populações específicas poderão ser necessários para avaliar de forma abrangente as necessidades de indivíduos e famílias afetadas no Brasil e desenvolver políticas e intervenções para saná-las. Sem isso, não fica claro como os resultados de estudos em outras populações, como os relacionados à saúde comportamental infantil,<sup>9,11</sup> mortalidade a longo prazo<sup>10</sup> e hospitalização de indivíduos afetados,<sup>12</sup> aplicam-se ao Brasil.

Semelhante ao que ocorre com os estudos de fatores de risco etiológicos, os estudos de resultado também exigem esforços de coleta de dados coordenados em grande escala com base populacional, podem medir com precisão vários resultados e são destinados a captar resultados de longo prazo. Alguns países com sistemas universais de seguro

<sup>5</sup>O Estudo Nacional de Prevenção a Defeitos Congênitos: <http://www.nbdps.org>

de saúde, como a Dinamarca, apresentam registros administrativos com base populacional de uso de serviços de assistência médica, renda/trabalho, escolaridade e outros vários indicadores sociais e econômicos que podem ser interligados e utilizados para estudos de pesquisa, e que fornecem um grande recurso para a pesquisa de serviços de saúde e para estudos de resultado socioeconômico, principalmente os de longo prazo.<sup>12</sup> Esses recursos estão atualmente indisponíveis no Brasil, e não está claro se eles poderão ser desenvolvidos no futuro próximo. Na ausência desses, uma alternativa é conduzir pesquisas de indivíduos afetados (incluindo adultos), seus familiares não afetados e controles representativos da população não afetada. Idealmente, esses estudos incluiriam uma amostra representativa da população afetada e suas famílias, o que dependeria da disponibilidade de registros nacionalmente representativos com base na população de indivíduos afetados.

Além de identificar os efeitos das fissuras orais sobre a saúde e o bem-estar, a pesquisa também é necessária para identificar os tratamentos e intervenções que reduzem as comorbidades de fissuras e os riscos à saúde e melhoram os resultados dos indivíduos afetados. Esses estudos podem ser intervencionistas ou observacionais. Um exemplo é um estudo intervencionista realizado em vários locais, que avaliou os efeitos do cuidado pediátrico sistemático precoce sobre a mortalidade neonatal e as internações de uma amostra de crianças nascidas com fissuras orais em vários países da América do Sul, em colaboração com o Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC).<sup>16,17</sup> Outro exemplo é um estudo observacional que analisou os dados coletados rotineiramente pelo ECLAMC em seu programa de vigilância de anomalias congênitas para avaliar como os efeitos do cuidado pré-natal sobre o peso ao nascer variam entre crianças com e sem fissuras orais, pois os indivíduos afetados nascem com peso menor que indivíduos não afetados.<sup>18,19</sup> Os estudos adicionais são necessários principalmente para avaliar os efeitos das características familiares e da vizinhança sobre a saúde, o bem-estar psicossocial, a educação e a situação econômica dos indivíduos afetados.

## Prevenção

Identificar as intervenções preventivas de defeitos congênitos comuns é uma meta mundial há muito estabelecida. O exemplo mais bem-sucedido é a prevenção de defeitos do tubo neural (DTNs) por suplementação de ácido fólico e programas de fortificação. O ácido fólico também foi sugerido para reduzir a ocorrência e recidiva de fissuras orais (ou seja, ter uma segunda ou primeira criança acometida por mães também portadoras), porém as evidências ainda são heterogêneas,<sup>20</sup> já que possuem como base estudos observacionais ou intervencionistas que não são randomizados e cegos. Souza e Raskin<sup>2</sup> relatam uma redução em sua prevalência com base clínica de fissuras orais após os programas de fortificação com ácido fólico terem sido implementados no Brasil. Contudo, uma vez que esse estudo tem base clínica, ele não poderá estimar de forma precisa a prevalência de fissuras

orais na população. Portanto, sua análise deve ser vista como descritiva, e os resultados devem ser considerados com cautela. Além do folato, também foi sugerido que outras vitaminas e nutrientes, como a vitamina B6,<sup>21</sup> desempenham um papel, apesar de a evidência ainda ser controversa. Portanto, ensaios clínicos randomizados duplamente cegos (ECRD) que podem testar os efeitos da vitamina/suplemento em uma amostra suficientemente grande de mulheres em risco são necessários principalmente para detectar alterações de risco moderadas. Como a primeira ocorrência de fissuras orais é relativamente rara, conduzir o ECRD de ocorrência poderá ser desafiador e ter um custo proibitivo, já que exige uma amostra muito grande.<sup>20</sup> Os ECRD são particularmente mais adequados para recidiva, que poderá ser pelo menos 30 vezes mais comum que a primeira ocorrência.<sup>22</sup> O Brasil é particularmente adequado para esses ensaios clínicos, pois possui um grande número de clínicas especializadas no cuidado de fissuras/problemas craniofaciais que podem servir como locais de recrutamento e intervenção.

Um exemplo de um ECRD é o Programa de Prevenção de Fissuras Orais (PPFO) desenvolvido para testar o efeito de uma dose alta de ácido fólico (4 mg) ingerida diariamente antes da concepção e durante o primeiro trimestre de gravidez em recidiva de fissuras orais relativas a uma dose baixa (0,4 mg).<sup>23-25</sup> O PPFO recrutou mulheres em risco de recidiva de fissura em vários locais no Brasil, porém, o recrutamento foi suspenso em 2009 devido a taxas de recrutamento, retenção e gravidez menores que o esperado. Contudo, o PPFO estabeleceu uma infraestrutura de pesquisa colaborativa única entre algumas das maiores clínicas de fissura/problemas craniofaciais no Brasil que pode ser considerada em estudos intervencionistas futuros e fornecer dados preliminares importantes quanto a eficácia e segurança do uso de ácido fólico em altas doses.<sup>24,25</sup>

## Conclusão

No Brasil, são necessários esforços para formar a capacidade de pesquisa sobre os defeitos congênitos mais comuns, incluindo fissuras orais. Este país é particularmente adequado para a condução de pesquisas em diversas áreas, incluindo fatores ambientais e genéticos e prevenção. Adicionalmente, como não está claro se os achados sobre saúde e bem-estar de indivíduos afetados de ambientes específicos aplicam-se a outros países - especialmente quando generalizar os resultados de países desenvolvidos para os menos desenvolvidos -, compreender a saúde e o bem-estar socioeconômico de indivíduos afetados e suas famílias no Brasil, tanto a curto quanto a longo prazos, é importante para identificar necessidades e desenvolver intervenções com o objetivo de reduzir as disparidades relacionadas à fissura oral e maximizar o bem-estar dos indivíduos afetados e suas famílias.

## Conflito de interesses

O autor declara não haver conflito de interesses.

## Agradecimentos

Dr. Wehby agradece pelo auxílio recebido do National Institutes of Health, National Institute of Dental and Craniofacial Research (1R01DE020895 e 1R03 DE022094).

## Referências

1. Yazdy MM, Honein MA, Rasmussen SA, Frias JL. Priorities for future public health research in orofacial clefts. *Cleft Palate Craniofac J.* 2007;44:351-7.
2. Souza J, Raskin S. Clinical and epidemiological study of orofacial clefts. *J Pediatr (Rio J).* 2013;89:137-44.
3. Shi M, Wehby GL, Murray JC. Review on genetic variants and maternal smoking in the etiology of oral clefts and other birth defects. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2008;84:16-29.
4. Wehby GL, Ohsfeldt RL, Murray JC. 'Mendelian randomization' equals instrumental variable analysis with genetic instruments. *Stat Med.* 2008;27:2745-9.
5. Wehby G, Jugessur A, Murray JC, Moreno L, Wilcox A, Lie RT. Genes as instruments for studying risk behavior effects: an application to maternal smoking and orofacial clefts. *Health Serv Outcomes Res Methodol.* 2011;11:54-78.
6. Wehby GL, Fletcher JM, Lehrer SF, Moreno LM, Murray JC, Wilcox A, Lie RT. A genetic instrumental variables analysis of the effects of maternal smoking during pregnancy on birth weight. *Biodemography Soc Biol.* 2011; 57:3-32.
7. Wehby GL, Murray JC, Wilcox A, Lie RT. Smoking and body weight: evidence using genetic instruments. *Econ Hum Biol.* 2012; 10:113-26.
8. Wehby GL, Wilcox A, Lie RT. The impact of cigarette quitting during pregnancy on other prenatal health behaviors. *Rev Econ Household.* [in press] DOI: 10.1007/s11150-012-9163-8
9. Tyler M, Wehby GL, Robbins J, Damiano P. Separation anxiety in children ages 4 through 9 with oral clefts. *Cleft Palate Craniofac J.* [in press] DOI: <http://dx.doi.org/10.1597/11-239>
10. Christensen K, Juel K, Herskind AM, Murray JC. Long term follow up study of survival associated with cleft lip and palate at birth. *BMJ.* 2004;328:1405.
11. Wehby GL, Tyler MC, Lindgren S, Romitti P, Robbins J, Damiano P. Oral clefts and behavioral health of young children. *Oral Dis.* 2012;18:74-84.
12. Wehby GL, Pedersen DA, Murray JC, Christensen K. The effects of oral clefts on hospital use throughout the lifespan. *BMC Health Serv Res.* 2012;12:58.
13. Wehby GL, Cassell CH. The impact of orofacial clefts on quality of life and healthcare use and costs. *Oral Dis.* 2010;16:3-10.
14. Dietz A, Pedersen DA, Jacobsen R, Wehby GL, Murray JC, Christensen K. Risk of breast cancer in families with cleft lip and palate. *Ann Epidemiol.* 2012;22:37-42.
15. Wehby GL, Ohsfeldt RL, Murray JC. Health professionals' assessment of health-related quality of life values for oral clefting by age using a visual analogue scale method. *Cleft Palate Craniofac J.* 2006;43:383-91.
16. Wehby GL, Castilla EE, Goco N, Rittler M, Cosentino V, Javois L, et al. Description of the methodology used in an ongoing pediatric care interventional study of children born with cleft lip and palate in South America [NCT00097149]. *BMC Pediatr.* 2006;6:9.
17. Wehby GL, Castilla EE, Goco N, Rittler M, Cosentino V, Javois L, et al. The effect of systematic pediatric care on neonatal mortality and hospitalizations of infants born with oral clefts. *BMC Pediatr.* 2011;11:121.
18. Nyarko KA, Lopez-Camelo J, Castilla EE, Wehby GL. Does the relationship between prenatal care and birth weight vary by oral clefts? Evidence using South American and United States samples. *J Pediatr.* 2013;162:42-9.
19. Wehby GL, Nyarko K, Lopez-Camelo JS. Fetal health shocks and early inequalities in health capital accumulation. *Health Econ.* [in press] DOI: 10.1002/hec.2901.
20. Wehby GL, Murray JC. Folic acid and orofacial clefts: a review of the evidence. *Oral Dis.* 2010;16:11-9.
21. Munger RG, Saubertlich HE, Corcoran C, Nepomuceno B, Daack-Hirsch S, Solon FS. Maternal vitamin B-6 and folate status and risk of oral cleft birth defects in the Philippines. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004;70:464-71.
22. Groesen D, Chevrier C, Skytthe A, Bille C, Mølsted K, Sivertsen A, et al. A cohort study of recurrence patterns among more than 54,000 relatives of oral cleft cases in Denmark: support for the multifactorial threshold model of inheritance. *J Med Genet.* 2010;47:162-8.
23. Chakraborty H, Wehby G, Goco N, Moore J, Kindem M, Vila-Nova C, et al. Challenges and implemented solutions for the oral cleft prevention trial in Brazil. *Int J Med Public Health.* 2011;1:9-16.
24. Wehby GL, Goco N, Moretti-Ferreira D, Felix T, Richieri-Costa A, Padovani C, et al. Oral cleft prevention program (OCPP). *BMC Pediatr.* 2012;12:184.
25. Wehby GL, Goco N, Felix T, Chakraborty H, Padovani C, Pereira R, et al. High dosage folic acid supplementation, oral cleft recurrence and fetal growth. *Int J Environ Res Public Health.* 2013;10:590-605.