



Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Escola Nacional de Saúde Pública

**ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE EXPOSIÇÕES AMBIENTAIS
E OCUPACIONAIS E A OCORRÊNCIA DE FENDAS LÁBIO-
PALATINAS EM UMA AMOSTRA HOSPITALAR**

por

Isabel Cristina Gonçalves Leite

Rio de Janeiro
Agosto de 2002

**ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE EXPOSIÇÕES AMBIENTAIS
E OCUPACIONAIS E A OCORRÊNCIA DE FENDAS LÁBIO-
PALATINAS EM UMA AMOSTRA HOSPITALAR**

apresentada por
Isabel Cristina Gonçalves Leite

Tese apresentada com vistas à obtenção do título de Doutor em Ciências na área de Saúde Pública.

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Roma Paumgarten

Segundo orientador: Prof. Dr. Sérgio Koifman

Rio de Janeiro
Agosto de 2002

Ao meu pai... que agora vive em mim.
Às mães entrevistadas: em meio a tantas dúvidas e por
quês, colaboraram para encontrar respostas.
Às crianças que, indistintamente, enfeitam
o mundo com seu sorriso.

" Eu vejo que aprendi

O quanto te ensinei

E é nos teus braços que ele vai saber...."

AGRADECIMENTOS

A Deus, que é tudo e nEle me faço forte...

A Christina, que me ensina a ser mais gente e reconhecer o que pode haver de melhor em mim...

Ao Dr. Francisco Paumgartten, pelo carinho com que me recebeu e pela colaboração neste trabalho. Ao Professor Dr. Sérgio Koifman que, com a habitual tranquilidade e competência, esteve sempre pronto a me escutar e ajudar: você é um exemplo.

À direção do Hospital Municipal Nossa Senhora do Loreto, na pessoa de seu diretor, Ilmo Dr. Samuel Warth, ao Centro de Estudos do referido hospital, presidido pela fonoaudióloga Dr^a Cynthia Maria de Biasi Britto, ao setor de Fonoaudiologia e sua coordenadora Dr^a Maria Célia Rendeiro, ao de Odontologia sob responsabilidade da Dr^a Maria de Fátima Brandão, bem como a todo o staff do CEFIL coordenado pelo Dr. Sérgio Zanini. A acolhida atenciosa que tive permitiu não só o desenvolvimento desta tese, mas o reconhecimento de um trabalho feito com amor e dedicação desta equipe. À auxiliar de pesquisa Michele Soltosky Peres: poderia ter sido qualquer outra pessoa, mas que bom que foi você... obrigada pela dedicação e estima !

Aqueles que são mais do que bons amigos e incentivadores: Dr. Antônio Carlos Andrés e Dr^a. Maria Eugenia Tollendal.

Aos colegas do Instituto de Saúde Bucal, atual Diretoria de Saúde Bucal (ISB/PJF) e da Universidade Presidente Antônio Carlos (campus Juiz de Fora). Particularmente, às direções do ISB, representadas pela Dr^a. Maria Aparecida Martins Baêta Guimarães (1998-2001) e Dr. Lourival Toledo, diretor na atual gestão.

Aos colegas de turma do doutorado, especialmente aos colegas do Canecão... somos demais...

Aos funcionários da Secretaria Acadêmica da Escola Nacional de Saúde Pública e da Biblioteca Lincoln Freitas Filho.

Aos parentes que amo, representados pelos meus "queridinhos": Gabriel e Maria Luísa.

À FIOCRUZ e CNPq pelo auxílio financeiro.

RESUMO

As fendas lábio-palatinas constituem uma das malformações faciais mais comumente descritas, sendo subdivididas em 2 grandes grupos: fendas lábio-palatinas (FL ± P) e fendas palatinas isoladas (FP). Resultantes de falhas de fusão dos processos faciais entre a 6^a e 10^a semana de vida intra-uterina são, provavelmente, ocasionadas pela interação de processos geneticamente determinados e a resposta celular a fatores ambientais. Após a revisão sistemática da literatura internacional, foi conduzido um estudo caso-controle de base hospitalar, reunindo 274 casos de [(FL ± P) + FP] não sindrômicas, pareando seus controles (2) por idade (± 2 meses), sexo e região de procedência. A análise de regressão logística condicional exibiu medidas de risco (OR) e seus respectivos intervalos de confiança (IC 95%) para algumas exposições concordantes com a literatura, bem como identificou possíveis fatores de risco ainda não descritos. No universo de casos analisados, a história de ocorrência de fendas orofaciais na família paterna (OR 14,01; IC 95% 6,32-32,01) e materna (OR 5,96; IC 95% 1,33-11,84), bem como a história de outros tipos de malformações familiares (OR 2,04; IC 1,33-11,84) foram considerados fatores de risco. Quanto ao estilo de vida dos pais, o mesmo comportamento foi demonstrado pelo tabagismo materno passivo (OR 1,48; IC 95% 1,01-2,01) e o etilismo materno no primeiro trimestre (OR 2,16; IC 95% 1,39-3,35). A análise das condições de saúde materna confirmam a elevação de risco para antecedentes de crises convulsivas (OR 8,01; IC 95% 2,23-28,81), quadros de infecção ginecológica (OR 2,77; IC 95% 1,50-5,10) e condições classificadas como viroses (OR 7,57; IC 95% 2,46-23,32). A administração de medicamentos como antibióticos, anticonvulsivantes, antifúngicos e consumo freqüente de chás (preto e mate, especialmente) também estiveram associados à ocorrência destas malformações. O consumo de complexos vitamínicos no primeiro trimestre foi identificado como fator de proteção, embora não estatisticamente significativo. Quanto a exposições ambientais, foram identificados como fatores de risco a proximidade residencial a fábricas/indústrias e o uso habitual de inseticidas comerciais ou decorrente do controle público de vetores. O risco ocupacional materno foi identificado em trabalhadoras domésticas (OR 2,34; IC 95% 1,43-3,85) e nas atividades da área da saúde (OR 4,33; IC 95% 0,99-27,81).

Abstract

Oral clefts constitute some of the most commonly facial described malformations, being subdivided in 2 main groups: cleft lip and palate (CL ± P) and cleft palate only (CP). They result from flaws on the facial processes coalition usually carried out between the 6th and the 10th intrauterine weeks, probably subsequent to interaction between genetic and environmental factors. Following a comprehensive literature review, a hospital based case-control study was carried out enrolling 274 non syndromic [(CL ± P) plus CP] cases and age-frequency (two months), gender and geographic area matched controls (two per case). Conditional logistic regression was carried out to estimate odds ratios (OR) for selected exposures. Statistically significant associations were observed for current oral clefts and their paternal or maternal family antecedents (OR 14.01, 95% CI 6.32-32.01 and OR 5.96, 95% CI 1.33-11.84, respectively), as well as antecedents of other malformation in the family (OR 2.04; 95% CI 1.33- 11.84). According to parents' lifestyle risk factors, association were also observed for passive maternal smoking (OR 1.48, 95% CI 1.01-2.01) and antecedents of maternal alcohol intake during early pregnancy (OR 2.16, 95% CI 1.39-3.35). Oral clefts were also associated to antecedents of gynecological infection (OR 2.77; 95% IC 1.50-5.10) and virus infection (OR 7.57; 95% IC 2.46-23.32). Drugs intake such as antibiotics, anti-convulsive drugs, fungicides and tea or related infusions frequent consumption (specially black tea and mate) were also associated to the occurrence of these malformations. The consumption of vitamins in the first pregnancy quarter was identified as a protective factor (not statistically significant). Residential proximity to factories/industries, at-home regular use of combined branded insecticides and reported exposure to pesticides aerosols in governmental vectors control programs were also associated as risk factors to oral clefts. Maternal occupational risk was identified among housewives (OR 2.34; 95% CI 1.43-3.85) and health workers (OR 4.33; 95% CI 0.99-27.81).

Palavras-chaves: caso-controle; exposições ambientais e ocupacionais; exposição química; fatores de risco; fendas lábio-palatinas.

Keywords: case-control study; chemical exposures; environmental and occupational exposures; risk factors; oral clefts.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1 Introdução ao tema	12
1.2 Perfil epidemiológico das fendas lábio-palatinas	13
1.3 Papel das exposições ambientais na manifestação dos defeitos congênitos	14
1.4 Apresentação da proposta	15
5 Referências Bibliográficas	17
Artigo 1	19
1. Introdução ao tema	22
2. Metodologia de busca	23
3. Fatores de risco	24
3.1. Fumo	24
3.2. Álcool	25
3.3. Exposições ocupacionais	26
3.4. Exposições ambientais	28
3.5. Uso de medicamentos no período gestacional e suas implicações	29
3.6. Evidências entre exposição a hormônios orais e fendas orofaciais	33
4. Interação de fatores genéticos e ambientais na etiologia das fendas lábio-palatinas	36
5. Discussão	38
6. Conclusões	40
7. Referências bibliográficas	41
Artigo 2	56
1. Introdução	60
2. Material e método	62
3. Resultados	64
4. Discussão	67
5. Referências bibliográficas	73
Artigo 3	82
1. Introdução	85
2. Metodologia	86
3. Resultados	88
4. Discussão	91
5. Referências bibliográficas	96

Artigo 4	104
1. Introdução	107
2. Metodologia	109
3. Resultados	112
5. Referências bibliográficas	119
6. Considerações finais	127
7. Lista geral de referências bibliográficas	130
Anexos	143

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 – Princípios gerais de Teratologia de Wilson	15
Quadro 2 – Estudos epidemiológicos da associação de fendas lábio-palatinas e tabagismo / etilismo.....	49
Quadro 3 – Estudos epidemiológicos de associação de fendas lábio-palatinas e fatores ambientais e ocupacionais	51
Quadro 4 – Estudos epidemiológicos de associação de fendas lábio-palatinas e uso de medicamentos	53
Tabela 1 – Características gerais de casos de fendas orofaciais não sindrômicas (N=274) e seus controles (N=548): idade materna/paterna ao nascimento, idade da criança na entrevista, idade gestacional, peso e comprimento ao nascimento.....	77
Tabela 2 – Proporções dos diferentes tipos de fendas orofaciais na amostra analisada (N=274)	78
Tabela 3 – Odds ratio para história de anomalia congênita na família (AC) e consangüinidade em associação com fendas orofaciais (FO)	79
Tabela 4 – Odds ratio ajustada relativa a exposição ao tabagismo (ano prévio à gestação índice e 1º trimestre de gestação) em associação com fendas orofaciais (FO)	80
Tabela 5 – Odds ratio ajustada relativa ao etilismo materno/paterno (ano prévio à gestação índice e 1º trimestre de gestação) em associação com fendas orofaciais (FO)	81
Tabela 6 – Situação de saúde materna (ano prévio até 1º trimestre de gestação), segundo morbidade referida	99
Tabela 7 – Características maternas quanto ao histórico reprodutivo prévio à gestação índice	101
Tabela 8 – Odds ratio ajustada para o uso de medicamentos no período prévio à gestação e no 1º trimestre e a ocorrência de fendas orofaciais.....	102
Tabela 9 – Odds ratio ajustada da associação entre [(FL ± P) + FP] e proximidade residencial a fábricas	122
Tabela 10 – Odds ratio ajustada para o relato de exposição a agentes tóxicos ambientais e associação com fendas orofaciais	123
Tabela 11 – Odds ratio ajustada para ocupação materna no período pré-gestacional e fendas orofaciais	125

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1: Divisão territorial do Estado do Rio de Janeiro, segundo www.cide.rj.gov.br , com percentual de casos/controles oriundos de cada região	144
Anexo 2: Autorização da Secretaria Municipal de Saúde	145
Anexo 3: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Município do Rio de Janeiro	146
Anexo 4: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública	147
Anexo 5: Termo de consentimento pós-informação para participação em projeto de pesquisa	148
Anexo 6: Modelo do questionário aplicado a casos e controles	150

LISTA DE ABREVIATURAS

CO = contraceptivos orais

[(FL ± P)+ FP] = todos os casos de fendas orofaciais não sindrômicas

FL ± P = fendas labiais com ou sem envolvimento palatino

FO = fendas orais

FP = fendas palatinas isoladas

IC = intervalo de confiança de 95%

OR = odds ratio

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 INTRODUÇÃO AO TEMA

As fendas labiais e/ou palatinas [(FL ± P)+ FP] constituem uma das mais freqüentes malformações da região de cabeça e pescoço. Enlow (1993) observa que o termo malformação refere-se a defeitos morfológicos de um órgão, parte de um órgão ou grande parte do corpo, resultante de um desenvolvimento intrinsecamente anormal. Estima-se que 3% dos recém-nascidos têm uma malformação significativa e 1% têm malformações múltiplas, conhecidas como síndromes.

Fogh-Andersen (1961) ressaltou a ocorrência de erros de estimativa de incidência quando as malformações não são reconhecidas ao nascimento. Aqueles portadores que morrem no período neonatal não são incluídos nas estimativas coletadas tardiamente, levando a subestimativas. O processo de seleção pelo qual passam os embriões é, portanto, de significativa influência nos achados epidemiológicos, uma vez que somente parte daqueles que são portadores destas anomalias chegam a termo. Ten Cate (1988) salienta que o momento em que os fatores ambientais teratogênicos exercem seus efeitos pode ser crítico. Se esta ação ocorre nas primeiras quatro semanas de desenvolvimento, quando o embrião encontra-se em intensa atividade de divisão celular, a ação dos teratogênicos danifica tantas células que acabando levando a morte. Como resultado, muitos agentes teratogênicos não chegam a ser avaliados, uma vez que o embrião morre e é abortado. Werb et al. (1992) comentam que várias alterações congênitas, como os teratomas, são incompatíveis para a vida intra-uterina devido a sua localização e tamanho. Se, por outro lado, os danos atingem apenas algumas células, a proliferação normal é suficientemente intensa para eliminar facilmente injúrias pequenas. Contudo, Drushel et al. (1996), revisando registros de malformações, constataram que a mortalidade no primeiro ano de vida de portadores de [(FL ± P) +FP] não associadas a outras malformações é semelhante ao risco de morte de crianças sem distúrbios congênitos.

Embora sejam freqüentes as associações entre fendas labiais e palatinas, as fendas lábio-palatinas e palatinas isoladas são consideradas anomalias etiologicamente distintas, que envolvem diferentes processos de desenvolvimento, ocorridos em diferentes períodos. Desta forma, as fendas labiais resultam na falha de fusão de massas mesenquimais das proeminências maxilar e nasal medial, enquanto as fendas palatinas são ocasionadas pela deficiência no mecanismo de encontro e fusão dos processos

palatinos (Moore & Persuad, 1995; Poswillo, 1988). Cronologicamente, as fendas labiais ocorrem entre a 6^a e 10^a semana de vida intra-uterina, sendo que as fendas palatinas isoladas surgem no final deste período (Carreirão et al., 1996).

Este grupo de malformações constituem uma condição poligênica multifatorial, na qual a susceptibilidade genética é influenciada por múltiplos e, provavelmente, fatores ambientais cumulativos (Poswillo, 1988). Contudo, nem os fatores genéticos nem os ambientais têm sido consistentemente descritos.

1.2 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS FENDAS LÁBIO-PALATINAS

Ten Cate (1988) salienta que fendas orofaciais constituem aproximadamente 13% de todas as anomalias relatadas e representam a segunda malformação mais comum. Derijcke et al. (1996) descreveram incidências de fendas orofaciais em diferentes regiões do mundo, variando de 1,0 a 2,21/1000. Elevadas incidências foram descritas na antiga Tchecoslováquia, seguida da França, Finlândia e Dinamarca, Bélgica e Holanda, Itália, Califórnia e América do Sul. Em um estudo conduzido na Suécia, Hagberg et al. (1998) observaram uma incidência de 2 casos para cada 1000 nascidos vivos, com maior acometimento do sexo masculino.

A ocorrência concomitante de fendas labiais e palatinas é mais freqüente que o achado isolado das últimas. Com relação a predileção por gênero, o sexo masculino é mais comprometido pelas fendas simultâneas de lábio e palato, numa razão de sexo de 3:1. A fenda palatal exclusiva é mais comum no sexo feminino. Hagberg et al. (1997) encontraram risco relativo de 1,58 para o sexo masculino em relação ao feminino no desenvolvimento de fendas. O lado esquerdo tem duas vezes mais risco de sediar estes distúrbios comparado ao direito, e a raça negra parece menos propensa do que brancos (1/2500 nascimentos, comparado a 1/1000 nascimentos entre brancos). Tolarová & Cervenka (1998) notaram em seu estudo que brancos detêm as maiores prevalências de fendas isoladas, seguidos dos asiáticos e negros. Contudo, a raça amarela parece possuir a mais alta prevalência, com estimativa de 2,1/1000 nascimentos.

Menegotto & Salzano (1991) conduziram estudo epidemiológico sobre fendas orais em uma amostra da América do Sul no período de 1967 a 1981, em 56 hospitais de 8 países, pertencentes ao Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC). As fendas labiais com ou sem envolvimento palatal tiveram prevalência de 0,87 por 1000 e fendas palatinas isoladas a freqüência de 0,13 por 1000 nascidos, sendo que esta última freqüência, por países e anos, foi aproximadamente

homogênea. Entretanto, para as fendas labiais com ou sem envolvimento palatino foi detectada diferenças por países sem tendência temporal. Algumas inconsistências nos resultados podem ser atribuídas às diferentes formas de avaliação dos pacientes, tamanhos amostrais e método de análise utilizados.

No Brasil, a incidência das fissuras situa-se em torno de 1:650 nascidos vivos, envolvendo lábio e/ou palato (Nagem Filho et al., 1968 apud Lorente et al., 1994)

1.3 PAPEL DAS EXPOSIÇÕES AMBIENTAIS NA MANIFESTAÇÃO DOS DEFEITOS CONGÊNITOS

O desenvolvimento embrionário caracteriza-se pela ocorrência de uma série de eventos morfogenéticos críticos que envolvem migração celular, fusão dos processos faciais e diferenciação tecidual. O genoma contém informações que influenciam o padrão de desenvolvimento embrionário, contudo, adicionalmente, as células respondem a estímulos ambientais. A proporção do crescimento celular determinado geneticamente ou controlado ambientalmente é desconhecida; sabendo-se que fatores genéticos e ambientais estão presentes ao longo do desenvolvimento e interagem, torna-se difícil a avaliação exata do papel etiológico de cada um.

Os princípios de toxicologia propostos por Jim Wilson em 1959 (Quadro 1) orientam o entendimento do mecanismo de ação de substâncias potencialmente teratogênicas. Desde os primórdios do século XX, uma ampla variedade de agentes ambientais (toxinas microbianas, agentes medicamentosos, variações de temperatura) foram associadas a perturbações de desenvolvimento de espécies de aves, répteis, peixes e anfíbios. Contudo, embriões de mamíferos mantiveram-se por longo período resistentes à indução *in vitro* de malformações por exposição a teratógenos ambientais ou mesmo a avaliação do papel protetor ou indutor do organismo materno. Curiosamente, os primeiros experimentos de indução de defeitos congênitos em mamíferos, publicados na década de 30, associavam anofthalmia e fenda palatina com deficiência de vitamina A (Hale, 1935 apud Klassen, 1996).

Quadro 1 – Princípios gerais de Teratologia de Wilson

1. A susceptibilidade a teratogênese depende do genótipo do concepto e o modo pelo qual interage com fatores ambientais adversos.
2. A susceptibilidade a ação teratogênica varia com o estágio do desenvolvimento no momento de exposição a influência adversa.
3. Agentes teratogênicos agem em vias específicas (mecanismos) no desenvolvimento celular e tecidual para iniciar seqüências de eventos de desenvolvimento anormal (patogênese).
4. A avaliação de efeitos adversos ao desenvolvimento tecidual depende da natureza da influência (agentes).
5. As quatro manifestações do desenvolvimento desviante são a morte, malformações, retardo no crescimento e déficit funcional.
6. Manifestações do desenvolvimento desviante aumentam em freqüência e grau tal como o aumento da dose ocorre da ausência de efeito ao nível letal.

Fonte: *KLASSEN, C. D., 1996.*

1.4 APRESENTAÇÃO DA PROPOSTA

O presente trabalho está composto por quatro artigos que analisam a associação de fendas lábio-palatinas e palatinas isoladas com diferente grupos de exposições ambientais. O único estudo epidemiológico nacional sobre o tema, publicado em 1994, explorou um conjunto selecionado de exposições ocorridas durante o primeiro quadrimestre de gestação (Loffredo et al., 1994). O presente estudo caso-controle buscou sistematizar a coleta de dados primários de uma série de exposições ambientais e ocupacionais em dois períodos distintos (ano prévio à gestação índice e primeiro trimestre gestacional), pareando casos e controles hospitalares segundo sexo, idade (± 2 meses) e região fluminense de procedência (anexo 1). O primeiro artigo traz a revisão do estado da arte dos estudos epidemiológicos que, ao longo de três décadas, trataram de avaliar associações entre exposições ambientais e a ocorrência de fendas lábio-palatinas. Neste trabalho são debatidos aspectos metodológicos destas análises, como a seleção de controles, efeito da coorte de sobreviventes habitualmente representada pelos casos identificados de malformações congênitas e vieses típicos dos estudos caso-controle, possivelmente presentes em algumas das investigações comentadas.

A trilogia abaixo está calcada em um estudo caso-controle conduzido entre janeiro de 2000 e março de 2001, no Rio de Janeiro, no qual, após a obtenção de aprovação nos comitês de ética municipais e institucionais (anexos 2, 3 e 4) e o consentimento livre e esclarecido dos responsáveis pela criança (anexo 5), foram realizadas entrevistas em ambiente hospitalar, através da aplicação de um questionário padronizado (anexo 6). Dos dados levantados, foi sistematizada a análise de exposições ambientais presentes em três categorias ou estratos de exposição materna e/ou paterna, como se segue:

- primeiro artigo: avalia a associação deste grupo de malformações com exposições relacionadas ao estilo de vida dos pais, como o fumo e o consumo de álcool, bem como a descrição do perfil do grupo estudado;
- segundo artigo: são analisadas as condições de saúde materna, incluindo uso de medicamentos e história reprodutiva e suas potenciais implicações na manifestação de fendas orofaciais típicas;
- terceiro artigo: efeitos de exposições ambientais (proximidade a indústrias, exposição domésticas a pesticidas e inseticidas, uso urbano de drogas para controle de vetores, dentre outros) e ocupacionais dos pais na manifestação de fendas lábio-palatinas.

Desta forma, buscou-se uma sistematização de conhecimentos prévios e a construção de um desenho de estudo que minimizasse potenciais vieses e corrigisse algumas lacunas identificadas em outros estudos similares. Com os resultados alcançados, foram ratificados dados da literatura internacional e apresentadas novas questões, que estimulam a formulação de novos estudos epidemiológicos para testar hipóteses mais específicas, bem como estudos futuros em epidemiologia molecular, os quais poderão contribuir substancialmente para o entendimento dos mecanismos teratogênicos expostos.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CARREIRÃO, S.; LESSA, S. & ZANINI, S. A ., 1996. *Tratamento das fissuras labiopalatinas*. Cap 1 Embriologia da face, pp. 1-12. 2^a ed. Rio de Janeiro: Revinter.
- DERIJCKE, A .; EERENS, A . & CARELS, C., 1996. The incidence of oral clefts: a review. *British Journal Oral and Maxillofacial Surgery*, 34:488-493.
- DRUSHEL, C.M.; HUGHES, J. P. & OLSEN, C.L., 1996. First year of life mortality among infants with oral clefts: New York State, 1983-1990. *Cleft Palate Craniofacial Journal*, 33:400-5.
- ENLOW, D.H., 1993. *Crescimento facial*, cap XIII Anomalias, síndromes, crescimento e desenvolvimento dismórfico, pp. 319-325, 3^a ed. São Paulo: Artes Médicas.
- FOGH-ANDERSEN, P., 1961. Incidence of cleft lip and palate: constant or increasing? *Acta Chirurgica Scandinava*, 122:106-111.
- HAGBERG, C.; LARSON, O . & MILERAD, J., 1997. Incidence of cleft lip and palate and risks of additional malformations. *Cleft Palate Craniofacial Journal*, 35:40-5.
- HALE, F., 1935. Pigs born without eueballs. *J Hered*, 27:105-106 apud KLASSEN, C. D., 1996. *Casarett & Doulls - Toxicology - the basic science of poisons*, 5^a edição, cap 10 - Developmental Toxicology, pp. 301-331, New York: Mc Graw Hill.
- KLASSEN, C. D., 1996. *Casarett & Doulls - Toxicology - the basic science of poisons*, 5^a edição, cap 10 - Developmental Toxicology, pp. 301-331, New York: Mc Graw Hill.
- LOFFREDO, L. C.; SOUZA, J.M.; YUNES, J.; FREITAS, J. A . & SPIRI, W.C., 1994. Cleft lip and palate: case-control study. *Revista Saúde Pública*, 28:213-7.
- MENEGOTTO B. G. & SALZANO, F. M., 1991. Epidemiology of oral clefts in a large South America sample. *Cleft Palate Craniofacial Journal*, 28:373-377.
- MOORE, K.L. & PERSUAD, T.U.N., 1995. *Embriologia Clínica*. Pp. 172-208. 5^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- NAGEM FILHO, H. et al., 1968. Contribuição para o estudo da prevalência das más formações congênitas lábio-palatinas na população escolar de Bauru. *Revista da Faculdade de Odontologia de São Paulo*, 6:111-28 apud LOFFREDO, L. C.; SOUZA, J.M.; YUNES, J.; FREITAS, J.A . & SPIRI, W.C., 1994. Cleft lip and palate: case-control study. *Revista Saúde Pública*, 28:213-7.
- POSWILLO, D., 1988. The aetiology and pathogenesis of craniofacial deformity. *Development*, suppl 103:207-212.

- TEN CATE, A .R., 1988. *Histologia Bucal, desenvolvimento, estrutura, função*. pp. 11-34. 2^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- TOLAROVÁ, M. M. & CERVENKA, J., 1998. Classification and birth prevalence of orofacial clefts. *American Journal of Medical Genetics*, 75:126-37.
- WERB, P.; SCURRY, J.; OSTÖR, A .; FORTUNE, D. & ATTWOOD, H., 1992. Survey of congenital tumors in perinatal necropsies. *Pathology*, 24:247-33.

ARTIGO 1

**EXPOSIÇÃO A AGENTES QUÍMICOS NA GRAVIDEZ E FENDAS
LÁBIO-PALATINAS NO RECÉM-NASCIDO**

PUBLICADO NOS CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA, 18(1):17-31, 2002

Título: Exposição a agentes químicos na gravidez e fendas lábio-palatinas no recém-nascido

Title: Chemical exposure during pregnancy and oral clefts in the newborn

Autores: Isabel Cristina Gonçalves Leite
Francisco José Roma Paumgartten
Sérgio Koifman

Palavras chave: fendas labiais e palatinas; fatores de risco; contraceptivos orais; hormônios; desreguladores endócrinos

Resumo: o presente artigo apresenta uma revisão bibliográfica sobre os fatores de risco para a ocorrência de fendas lábio-palatinas descritos na literatura, destacando a discussão sobre a exposição hormonal materna durante a gravidez. Os trabalhos analisados apontam como fatores de risco o tabagismo e a ingestão de álcool, uso de anticonvulsivantes e exposições a solventes orgânicos, e como fator de proteção, a administração de ácido fólico. O risco associado à exposição hormonal, bem como a outros fatores, ainda é obscuro, embora alguns autores descrevam moderadas magnitudes de risco. Novos estudos, especificamente elaborados para testar esta hipótese, devem ser realizados, à medida que aumenta a população exposta a drogas de ação endócrina.

Abstract: the aim of this article is to present a literature review on the risk factors for oral clefts (lip and/or palate), emphasizing discussion about maternal exposure to endocrine-active compounds. The results of some studies pointed out the risk of cigarette smoking and drinking, use of antiepileptic drugs and exposure to organic solvents. Moreover, a protective effect has been showed for supplementation with folic acid. The risk associated to sex hormones exposure, like other potencial chemicals, is obscure yet, although some authors describe moderate risks. New studies adressing this hipotesis should be carried out, while the population set exposed to these endocrine-desruption chemicals is increasing.

Key-words: oral clefts; risk factors; oral contraceptives; sex hormones; endocrine disrupters

1. INTRODUÇÃO AO TEMA

Os defeitos do tubo neural e as fissuras orofaciais são algumas das malformações congênitas mais comuns em seres humanos, e embora etiologicamente diferentes, em ambas existem componentes genéticos e ambientais em seu desenvolvimento (Finnell et al,1998). Embora as fendas faciais tenham sido mencionadas há dois séculos, sua etiologia não encontra-se claramente estabelecida (Gordon & Shy, 1981).

Diferentes fatores são descritos justificando o aparecimento de tais fendas, como desenvolvimento embriológico insuficiente, falha parcial na fusão de processos nasais médios e anormalidades de desenvolvimento. O componente genético deve ser considerado imprescindível para o surgimento de fendas orofaciais, representando de 25% a 30% dos casos observados (Tolarová & Cervenka, 1998). Com relação a exposições ambientais, os fatores com potencial teratogênico podem ser classificados em cinco categorias: agentes infecciosos (ação do citomegalovírus associada a atrofia cerebral e paralisia cerebral; ação teratogênica do vírus da rubéola resultando na síndrome da rubéola congênita, por exemplo), radiação ionizante (com indícios de associação com microcefalia, retardo mental e malformação esquelética), drogas lícitas ou ilícitas (síndrome do alcoolismo fetal; distúrbios neurocomportamentais e microcefalia associadas à cocaína; uso de metatrexate resultando em malformações múltiplas de crânio, face, membros e coluna vertebral), hormônios (feminilização de fetos masculinos e hipospádia) e deficiências nutricionais (defeitos de fechamento do tubo neural relativos à carência de ácido fólico; malformações decorrentes de hiperavitaminose A), conforme descrito por Ten Cate (1988) e Moore & Persuad (1995).

Este trabalho objetiva apresentar uma revisão da literatura do estado da arte na associação entre fatores de risco ambientais e ocupacionais no desenvolvimento das fendas orofaciais, destacando a exposição hormonal no contexto de sua causalidade.

2. METODOLOGIA DE BUSCA

Foi consultado um banco de dados bibliográficos (MEDLINE) correspondente ao período de 1970-2000, utilizando como palavras-chaves os seguintes termos: fendas labiais e palatinas, fatores de risco, contraceptivos orais, hormônios e desreguladores endócrinos (oral clefts - risk factors - oral contraceptives - sex hormones - endocrine disruptors). Foram selecionados estudos observacionais que apresentavam clara identificação do grupo controle utilizado, bem como avaliação de desfechos e exposições realizada com procedimentos equivalentes entre os dois grupos comparados.

3. FATORES DE RISCO

3.1. FUMO

A associação entre a exposição materna ao fumo durante a gravidez com o desenvolvimento de fendas orofaciais tem sido inconsistentemente encontrada em diferentes trabalhos. Existem evidências que relacionam o hábito materno de fumar a baixo peso ao nascimento, partos prematuros e morte perinatal. Entretanto, é controversa a associação com malformações sendo que, embora a maior parte dos estudos aponte uma associação positiva, sua significância estatística nem sempre tem sido demonstrada (Källén, 1997).

Werler et al. (1990) revisaram diversos trabalhos envolvendo mães de crianças portadoras de malformações congênitas, buscando associar exposições ambientais a estes eventos pré-natais. As diversas estratificações para o tabagismo, segundo quantidade de cigarros consumidos ao dia, geraram estimativas de risco (odds ratios-OR) próximas à unidade, sendo que a análise multivariada controlada por fatores de confusão potenciais não alterou tais estimativas. Desta forma, concluíram que o tabagismo durante a gravidez parece não elevar significativamente o risco de desenvolvimento de fendas labiais com ou sem envolvimento palatino (FL ± P). Embora não tenha sido encontrada associação estatística, os autores não descartam o seu efeito teratogênico, embora sugeriram que este deva Ter pequena magnitude.

Em um estudo caso-controle conduzido por Källén (1997) foi notada associação entre fumo e fendas palatinas (FP) de 1,29 (IC 1,08-1,54), maior do que a observada para fendas labiais e/ou palatinas (FL ± P), da ordem de 1,16 (IC 95% 1,02-1,32). Wyszynski et al.(1996) reuniram estudos conduzidos no período de três décadas (de 1966 a 1996) sobre a associação do tabagismo e este grupo de malformações, num total de 10 estudos analisados. A OR padronizada dos estudos foi de 1,29 (IC 1,18-1,42) para os casos de (FL ± P) e 1,32 (IC 1,09-1,60) para FP, com a exposição concentrando-se durante o primeiro trimestre de gravidez, com indícios de um efeito dose-resposta. O risco atribuível ao fumo foi de 11% para (FL ± P) e de 12% para FP. Para estes autores, os principais fatores de confundimento nesta associação seriam a dieta e a idade materna.

Lieff et al. (1999) analisaram os efeitos do fumo com relação a malformações observando apenas uma moderada elevação do risco para (FL ± P) associadas a outras

malformações, podendo ser atribuída a associação do fumo a esta outra forma de alteração congênita.

Lorente et al. (2000) obtiveram uma estimativa de risco de 1,79 (IC 95% 1,07-3,04) para casos de fendas labiais com ou sem envolvimento de palato. Foi detectado um gradiente crescente de risco com o aumento da magnitude de exposição. Esta associação, no entanto, desaparece quando é realizado o ajuste do modelo estatístico para o consumo de álcool.

Em resumo, os trabalhos apresentados sugerem uma associação geralmente fraca entre o tabagismo e a ocorrência deste grupo de malformações, e, por vezes, não sendo estatisticamente significativa.

3.2. ÁLCOOL

Entre as anomalias que caracterizam a síndrome alcoólica fetal, encontram-se as alterações de estruturas craniofaciais. Como estas derivam embriologicamente de células da crista neural, gera-se a hipótese de que o álcool exerceria um efeito teratogênico sobre o desenvolvimento normal e a migração destas células. Embora em modelos experimentais tenha sido evidenciada a associação entre o álcool e os defeitos congênitos como fendas orofaciais, estes achados são obscuros em humanos. Munger et al. (1996) estudaram a influência da ingestão de álcool e a ocorrência de malformações, conduzindo uma investigação caso-controle de base populacional. Ajustando o modelo obtido por variáveis como renda familiar, educação materna, fumo, uso de vitaminas, idade da criança e ano de nascimento, observaram um gradiente crescente de risco com o aumento do consumo de doses/mês para casos de (FL ± P), sendo que para as mais altas doses consumidas, a OR foi estatisticamente significativa (4,0; IC 1,1-15,1). Tendo em vista estes achados, os autores concluem que a associação entre a ingestão de álcool durante a gravidez e a ocorrência de fendas lábio-palatinas seja possivelmente verdadeira.

Em um estudo de caso-controle multicêntrico realizado na Europa com 161 casos de pacientes portadores de fendas lábio-palatinas, Lorente et al. (2000) detectaram um aumento da magnitude do risco associado ao consumo de álcool e a ocorrência de fendas palatinas (OR 2,28; IC 1,02-5,09), destacando a importância destas exposições neste grupo de malformações. Não foi evidenciado, contudo, a presença de efeito dose-resposta.

Sumariamente, são poucos os estudos que avaliam especificamente a associação de fendas lábio-palatinas e a ingestão materna de álcool. Naqueles anteriormente descritos, percebe-se uma magnitude de associação superior àquela descrita para o tabagismo, embora não seja evidente a observação de efeito dose-resposta (Quadro 2).

3. 3. EXPOSIÇÕES OCUPACIONAIS

A importância do estudo de efeitos nocivos de exposições ocupacionais baseia-se no fato de que estas poderiam afetar células germinativas dos pais antes da concepção, ou poderiam afetar células somáticas do embrião após a concepção. Os dois mecanismos, podem induzir a morte celular ou disfunções, resultando em malformação (Shaw & Gold, 1988).

Ocupações maternas relacionadas com transporte e comunicação estiveram significativamente associadas à ocorrência de fendas lábio-palatinas (OR 1,94, $p < 0,05$) no estudo de Hemminki et al. (1980), os quais analisaram uma potencial associação entre a ocupação dos pais e a ocorrência de três grupos de malformações (sistema nervoso central e músculo-esquelético) em seus conceitos. Com referência ao uso de solventes, Holmberg et al. (1982) identificaram que mães de casos foram mais expostas a este heterogêneo grupo de substâncias do que as mães de controles, especialmente a hidrocarbonos alifáticos e aromáticos e suas misturas.

Em um estudo de Cordier et al. (1992), foram reunidos todos os conceitos com defeitos congênitos maiores detectados no período pré-natal ou perinatal (considerado pelo autor como variando do 7º mês gestacional até 7 dias após). A principal exposição analisada foi aos solventes e o principal grupo de trabalhadores foram os envolvidos em atividades hospitalares. A exposição a solventes e a ocorrência de fendas gerou OR de 7,9 (IC 90% 1,8-44,9). Embora não significativas, também foram detectadas elevações no risco com a exposição a produtos como detergentes e desinfetantes. Devido ao pequeno número de observações, as estimativas são pouco precisas. Ainda com relação a este grupo de substâncias, Laumon et al. (1996) estudaram a exposição a solventes orgânicos durante a gravidez, cuja associação com fendas orofaciais demonstrava-se inconsistente. As mães foram questionadas sobre a história reprodutiva e exposições durante os dois primeiros meses da concepção. A associação com fendas orofaciais típicas e o uso de solventes foi representada por odds ratio de 1,62 (IC 95% 1,04-2,52). Entretanto, quando realizada a análise por subgrupos isolados de solventes, somente a

exposição a solventes halogênicos alifáticos foi estatisticamente significativa (OR 4,40, IC 95% 1,41-16,15), não alterada quando estratificada por outras variáveis.

Cordier et al. (1997) observaram os efeitos de exposições ocupacionais em mulheres antes e durante a gravidez e as prováveis manifestações de malformações. A exposição a compostos químicos foi avaliada um mês antes da gravidez e durante o seu primeiro trimestre. Neste estudo, as mães dos controles residiam mais freqüentemente em áreas urbanas e empregavam-se como profissionais liberais ou administrativas. Foi detectada uma forte associação entre fendas orofaciais e a exposição a solventes (OR 7,9; IC 95% 1,88-44,9), utilizados especialmente em atividades de tinturaria. A exposição durante o primeiro trimestre de gravidez ao éter-glicol associou-se a ocorrência de fendas com OR de 1,97 (IC 1,2-3,25) sendo que no casos de FP foi de 1,68 (IC 0,7-3,76) e para (FL ± P) OR 2,03 (IC 1,11-3,73). Tais associações não foram alteradas quando estratificadas segundo a idade materna, área de residência e nível socioeconômico. O éter-glicol está associado ao aumento de casos de aborto espontâneo e subfertilidade, sendo que é um componente comum aos produtos amplamente usados em atividades domésticas (Correa et al., 1996).

Bianchi et al. (1997) comentam que foi sugerida na literatura associação das fendas orais com exposições sofridas por trabalhadores da área de saúde, tais como clínicos e serviços de reparo. Na área de saúde, algumas associações, embora inconclusivas, foram verificadas com a exposição a gás anestésico e o contato com drogas citostáticas (sem definição de um modelo biológico específico). Uma considerável associação, entretanto, foi mencionada entre fendas labiais e ocupação materna em indústrias que trabalham com couro e fabricação de sapatos (OR 3,9, IC 99% 1,5-9,8) elevando-se, consideravelmente, quando analisada a fenda palatal isoladamente (OR 5,4, IC 99% 1,8-13,4). Associações moderadas foram também encontradas entre cabeleireiros (OR 2,2) e trabalhadores em tinturaria (OR 1,9). Particularmente, com relação a ocupação na indústria de couro, as fendas palatinas apresentaram estimativas de risco de elevada magnitude e estatisticamente significativas entre fabricantes de couro (5,0, IC 1,2-14,6). Na indústria de couros, ocorre intensa exposição a solventes, especialmente hidrocarbonetos alifáticos bem com hidrocarbonetos clorados e outros solventes aromáticos, embora, geralmente, não seja possível mensurar precisamente a intensidade, grau e duração da exposição geral a que o trabalhador se expõe. Apesar destes achados, pode-se considerar que o poder do estudo foi reduzido, não podendo ser excluída a introdução de viéses.

García & Fletcher (1998), conduzindo um estudo caso-controle na Espanha, procuraram avaliar a associação relatada na literatura entre exposições ocupacionais na indústria de couro e diversos grupos de defeitos congênitos através da aplicação de questionário. Fendas orofaciais foram os defeitos congênitos mais fortemente associados a esta exposição, particularmente na atividade de montagem das indústrias que trabalham com couro (OR 6,18, IC 1,48-25,69), embora fossem apenas 18 casos analisados.

Desta maneira, observa-se que em diferentes estudos, conduzidos em grupos populacionais e períodos distintos, constata-se a associação de fendas lábio-palatinas e a exposição a um grupo heterogêneo de solventes (Quadro 3). A ação destes agentes químicos já é descrita na literatura como fatores de risco para outras patologias, como alguns tipos de câncer, dentre eles, linfomas não Hodgkin, leucemias e tumores de pâncreas (Rego, 1998; Ojajarvi et al., 2000). Estes achados tendem a assegurar plausibilidade biológica de seu possível envolvimento no distúrbio dos mecanismos de divisão celular.

3. 4. EXPOSIÇÕES AMBIENTAIS

O senso comum associa o potencial impacto na saúde reprodutiva pela exposição a contaminantes de áreas de depósitos de dejetos industriais, sendo que os produtos mais comumente encontrados são resíduos de solventes, pesticidas e metais.

Após a década de 40, o uso de componentes agrícolas cresceu drasticamente assim como o uso de herbicidas e fungicidas. Tais substâncias químicas são onipresentes no ambiente, criados para serem tóxicos contra certos organismos, sendo alguns reconhecidos ou suspeitos como teratogênicos, mutagênicos ou carcinogênicos em animais. Ainda assim, relativamente pouca atenção tem sido dada a centenas de formulações químicas e seus efeitos na saúde das populações. Tendo em vista estes argumentos, Gordon & Shy (1981) levantaram a hipótese de estudo de que fetos expostos *in utero* em áreas agrícolas, em períodos de pico do uso de defensivos agrícolas, especialmente no primeiro trimestre, poderiam demonstrar aumento no risco de defeitos congênitos. Trata-se de um estudo ecológico, com as limitações peculiares de generalização dos dados, mas evidencia efeitos independentes da exposição a estes produtos para a ocorrência de fendas, não devendo ser considerado como definitivo, mas como uma hipótese a ser investigada.

As fontes reconhecidas de exposição a pesticidas incluem a ocupação materna na agricultura, residência materna em áreas de atividade agrícola e *hobbies* maternos como a jardinagem. Shaw et al. (1988) reuniram 215 casos de fendas orofaciais entre nascidos vivos e perdas fetais maiores de 20 semanas. Com relação à exposição em jardinagem, a aplicação profissional de pesticidas gerou OR 3,8 (IC 1,5-9,7) com relação à ocorrência de (FL ± P) associadas a outras malformações. Também no caso de (FL ± P) isoladas foi detectada OR 1,5 (IC 0,5-4,1) para atividades relacionadas com o plantio de laranjas. Embora os resultados expressem modesto aumento de risco em alguns casos, estes não apresentam um claro padrão de associação entre exposição materna a pesticidas específicos.

Croen et al. (1997) analisaram a localização geográfica (áreas de risco) e sua possível associação com fatores ambientais (contaminação química) e a ocorrência de distúrbios congênitos. A classificação de cada área foi realizada de acordo com a contaminação ambiental média (ar, biota, óleo, água superficial, minas d'água e de contaminantes químicos específicos). Foi encontrado risco relativo superior a 2,0 para casos residentes em áreas de risco ambiental, sugerindo que, apesar de possíveis problemas metodológicos, foi observada maior probabilidade de desenvolver malformações nestas áreas, destacando-se como grupos de substâncias químicas, os cianídeos (OR 1,3; IC 0,3-5,6) e compostos inorgânicos (OR 1,3; IC 0,5-3,4). As associações observadas podem ter sido influenciadas por outras fontes químicas não controladas como ocupação, emissão industrial, pesticidas e contaminação de águas não associadas a estas áreas de escória estudadas.

Assim, apesar da difícil mensuração de agentes tóxicos ambientais, os estudos reúnem evidências que sugerem que a contaminação ambiental esteja associada à ocorrência de malformações.

3. 5. USO DE MEDICAMENTOS NO PERÍODO GESTACIONAL E SUAS IMPLICAÇÕES

A literatura internacional apresenta uma série de estudos que buscam identificar o efeito teratogênico do uso de medicamentos, sendo que o exemplo clássico foram aqueles conduzidos na década de 60 sobre o emprego da talidomida (Mc Bride, 1961). No que diz respeito às fendas orofaciais (ver Quadro 4), a associação mais exaustivamente identificada foi aquela entre o uso de drogas antiepiléticas e a ocorrência de fendas labiais e/ou palatinas, especialmente com o uso de difenilhidantoína, fenobarbital e a politerapia (Castilla et al., 1996). Vários autores

observaram risco duas vezes maior para a ocorrência de defeitos congênitos entre os nascidos de mães epiléticas submetidas a este tipo de tratamento de forma prolongada durante a gravidez (Hill et al.,1988; Wyszynski et al., 1996).

Na década de 70, Saxén (1974) relataram um aumento da probabilidade de ocorrência de fendas palatinas entre filhos de mães submetidas ao uso de benzodiazepínicos, em particular do diazepam, da mesma forma como Safra & Oakley (1975), ao reportarem associação de maior magnitude do grupo diazepam com fendas orais quando comparado com outras malformações. Rosenberg et al.(1983), conduzindo um estudo caso-controle, não corroboraram os achados anteriores. Seus controles eram crianças malformadas, com objetivo de reduzir potenciais riscos de vieses de memória. Seus resultados sugeriram que o uso de diazepam durante o primeiro trimestre de gestação não aumentava o risco de nascimentos com fendas orais. A investigação estimou os riscos relativos, controlados por potenciais fatores de confusão, como sendo da ordem de 1,2 (IC 0,5-3,2) para fendas labiais e/ou palatinas e de 2.0 (IC 0.6-6.5) para fendas palatinas isoladas, ambos não estatisticamente significativos.

Hill et al. (1988) observaram uma frequência aumentada do consumo de medicamentos durante o período pré-concepcional até o primeiro trimestre de gravidez entre as mães de casos de fendas orofaciais, embora não estatisticamente significativa. O relato mais freqüente foi o uso de anticonvulsivantes no período pré-gestacional.

Em trabalho conduzido no estado de São Paulo (região sudeste do Brasil), Loffredo et al. (1994) estudaram os fatores de risco mais fortemente associados com a ocorrência de fendas labiais e/ou palatinas. Os autores encontraram associação das mesmas com a hereditariedade (especialmente nos casos envolvendo palato, com RR 2,89), história de epilepsia da mãe (RR 2,39) e o uso de antiinflamatórios no primeiro mês de gravidez (RR 2,59).

Dolovich et al. (1998) fizeram uma revisão da literatura disponível desde 1966, sendo que dentre os estudo de coorte, a exposição fetal a benzodiazepínicos não esteve associada ao aumento do risco de malformações ou fendas orais (OR 1,19; IC 0,34-4,15). Analisando os estudos caso-controle, não obstante a severidade das malformações, observou-se magnitude de associação reduzida, porém, significativa, da ordem de 1,79 para fendas palatinas (IC 1,13-2,82). Nestes estudos, a magnitude de associação não foi alterada quando foram comparados estudos em que se utilizavam crianças sadias ou malformadas como controles, sugerindo que o viés de memória não teria exercido intenso efeito na determinação do excesso de risco observado.

Czeizel et al. (1997) conduziram um estudo caso-controle para avaliar o potencial teratogênico do uso de corticosteróides, conforme o tipo de administração (isolada ou combinada), sua via de administração, dose e período gestacional de uso, controlado por possíveis variáveis de confundimento (uso de outras drogas, história médica e idade materna). Estudando sua associação com fendas lábio-palatinas, constataram OR 1,27 (IC 95% 0,82-1,96) com o uso via oral e OR 2,21 (IC 1,11-4,39) na administração tópica.

Dada a inconsistência dos estudos entre a associação do uso de corticosteróides e defeitos de fechamento do complexo orofacial, Rodríguez-Pinilla & Martínez-Frías (1998) avaliaram seu uso durante a gravidez e a ocorrência de malformações. Em um estudo caso-controle, foram consideradas variáveis de confusão o uso de tabaco, hipertermia, uso materno de antiepiléticos, benzodiazepínicos, metronidazol e hormônios sexuais durante este período. A partir de seus achados para a ocorrência de fendas lábio-palatinas (OR 5,2, IC 1,53-17,06) os autores recomendam cautela no emprego dos corticosteróides neste período.

A evidência de teratogenicidade dos corticóides em humanos é limitada e resulta em recomendações inconsistentes, particularmente durante o período inicial da gestação. Carmichael et al. (1999) conduziram estudo caso-controle derivado de uma investigação de base populacional na qual foram identificados casos de fendas lábio-palatinas, defeitos de tubo neural e redução de membros. Foi constatada elevação do risco de ocorrência de fendas labiais e/ou palatinas (OR 4,3, IC 1,1-17,2) e fendas palatinas isoladas (OR 5,3, IC 1,1-26,5) subsequente ao uso de corticosteróides. Neste estudo, no entanto, não existem indícios do controle desta exposição por outras variáveis de potencial efeito de confusão através de análise multivariada.

Existem evidências de redução no risco de ocorrência de uma série de malformações (fendas, defeitos cardíacos, em membros, trato urinário, cérebro, entre outros) com a implementação de suplementação vitamínica antes e no início da gestação (Werler et al., 1990). Em seu estudo, Werler et al. (1990) reuniu casos de recém-nascidos (até 5 semanas) e abortos, ambos com malformações definidas, que foram comparados a dois grupos de controles distintos: um de crianças com outras malformações que não as selecionadas e o segundo de crianças não malformadas. Foram aplicadas entrevistas às mães sobre uso de vitaminas nos dois meses que antecederam o último período menstrual e ao longo dos trimestres. Quando os casos foram comparados com controles não malformados, houve redução significativa no risco de ocorrência de fendas palatinas exclusivas com o uso de vitaminas no primeiro

mês (OR 0,5; IC 0,2-1,4). Embora não significativa, foi também registrada diminuição do risco de nascimentos com fendas labiais e/ou palatinas com o uso de vitaminas em qualquer momento do primeiro trimestre ou em um momento anterior ao último período menstrual. Calculada a combinação das OR dos intervalos de tempo relativos à malformação em estudo, novamente o uso de complexos multivitamínicos (pelos menos 2 vitaminas hidrossolúveis e 2 tipos lipossolúveis) demonstrou-se fator de proteção estatisticamente significativo (OR 0,4; IC 0,2-0,8). Os resultados não foram substancialmente modificados com a comparação com controles malformados. Neste estudo, o efeito temporal parece ser importante para o estudo das fendas, sendo que, de forma compatível com o fenômeno embriológico, a maior ação protetora nos casos de fendas labiais ocorre no período periconcepcional, e para as fendas palatinas, este ocorre no 2º mês lunar da gestação. Hayes et al. (1996) estudaram o efeito protetor do uso periconcepcional de suplementações de ácido fólico citados pela literatura. A análise dos dados gerou odds ratio de 1,1 (IC 0,8-1,7), para fendas orofaciais, sendo que para fendas palatinas a magnitude de risco foi de 0,9 (IC 95% 0,5-1,6) e para fendas labiais com ou sem envolvimento palatino o risco foi de 1,3 (IC 0,8-2,1).

Como visto, a literatura traz indícios de que a administração de complexos vitamínicos contendo ácido fólico em períodos pré-concepcionais potencialmente pode reduzir o risco de gerar crianças com tais malformações. Tal fenômeno, no entanto, não tem sido observado em todas as populações, sugerindo a existência de fenômeno de regulação genética deste fenômeno (Finnell et al., 1998). Existem distintas linhas de pesquisa experimentais que servem para demonstrar a plausibilidade biológica entre o uso de ácido fólico e a redução da ocorrência de fendas orofaciais. Os primeiros sinais de evidência dizem respeito aos estudos em animais com redução destas malformações naquelas proles submetidas a dietas ricas nestes ácidos (Nelson et al., 1960 apud Finnell, 1998; Jordan et al., 1977). A segunda refere-se a mulheres com desordens apopléticas usuárias de medicações anticonvulsivantes, reconhecidamente antagonistas do ácido fólico, que têm maior risco de ser filhos com este defeito congênito (Dansky & Finnell, 1991; Shaw et al., 1995). Dada a possibilidade de que a deficiência fetal tanto no transporte quanto no metabolismo do ácido fólico o coloque em risco para uma anomalia, e que a suplementação fólica materna não é efetiva em todos os indivíduos, torna-se importante identificar potenciais genes candidatos a regulação deste processo (Finnell et al., 1998).

Werler et al. (1999) ressalta que não é clara qual a combinação de nutrientes ou nutriente específico único relacionado à redução do risco de outras malformações, já

que muitos suplementos vitamínicos incluem 7 das 8 vitaminas solúveis em água e 3 lipossolúveis, além de pelo menos 4 minerais ou elementos traços.

3.6. EVIDÊNCIAS ENTRE EXPOSIÇÃO A HORMÔNIOS ORAIS E FENDAS OROFACIAIS

Devido ao papel crítico dos hormônios na diferenciação de vários tecidos, o desenvolvimento do organismo é particularmente vulnerável a flutuações do período de administração ou intensidade de exposição a agentes químicos com atividade hormonal ou contra-hormonal (Barlow et al., 1999). Na década de 60, Peterson (1969), reunindo casos de nascidos vivos, detectou associação entre o uso de anticoncepcionais orais durante a gravidez e a ocorrência de diversas malformações, gerando um risco relativo de 1,91 (IC 0,25-14,46). Estudos clássicos ressaltaram a associação do dietilelbestrol, um preparado sintético não esteróide de ação estrogênica largamente usado na década de 70, com o desenvolvimento de tipos raros de tumor vaginal em adolescentes cujas mães foram a ele expostas durante as respectivas gestações e, mais freqüentemente, adenose vaginal e pseudopólipos cervicais (Herbst et al., 1971; Senekjian et al., 1988; Newbold, 1995). No entanto, existem dúvidas sobre a capacidade teratogênica de formas mais típicas de uso de hormônios, como as progesteronas e os anticoncepcionais, especificamente no que se refere a danos congênitos não genitais (Castilla, et al., 1996).

Nora et al. (1978) associaram a terapêutica hormonal durante a gestação para o tratamento de ameaças de aborto com o aumento da freqüência de malformações. Neste estudo, evidenciou-se uma forte associação (RR 8,41, $p < 0,001$) com o grupo de anomalias conhecidas como VACTREL (malformações anal, cardíaca, traqueal, esofageana, renal, de membros e/ou localizadas na coluna vertebral). Evidências de forte associação foram obtidas nos casos de malformação congênita cardíaca (RR 5,38, $p < 0,01$). Aumento dos episódios de defeitos do tubo neural combinando tanto o uso de anticoncepcionais orais como de outras formas de exposição hormonal (associada ao tratamento de ameaças de aborto, insuficiência hormonal, tratamento antineoplásico, testes de gravidez, dentre outros) já foram descritos (Janerich et al., 1974; Greenberg et al., 1977; Nora et al., 1978).

Em contrapartida, Shardein (1980) considera que existe uma série de limitações dos estudos publicados sobre o efeito teratogênico do uso de anticoncepcionais orais, não sendo justificado o conceito existente sobre indução de malformações congênitas não genitais com seu uso. O mesmo não pode ser concluído para o caso de malformações de sistema nervoso central. Para o autor, nos demais casos, os efeitos de

risco sugerem ser inespecíficos, e no caso de fendas orofaciais, sua associação é considerada controversa.

Com relação a defeitos do tubo neural, Kricker et al. (1986) observaram a magnitude de associação de 30,2 na presença de antecedentes de uso de pílulas, resultado este, possivelmente decorrente da presença de viés de memória.

Utilizando a técnica de meta-análise, Bracken (1990) buscou estimar o risco para malformações congênitas relativo a exposição precoce aos contraceptivos orais (CO) na gravidez. Foi reproduzida a falta de associação entre o uso de CO e defeitos congênitos (OR=0,99 para todas as malformações; 1,6 para defeitos cardíacos congênitos e 1,04 para defeitos de membros). Em novo estudo de meta-análise, Raman et al. (1995) reuniram trabalhos que testavam a associação entre o uso de contraceptivos orais e a ocorrência de malformações genitais congênitas. Após identificarem OR de 1,09 (IC 0,90-1,32) entre o uso de hormônios em geral e este grupo de malformações, e, mais especificamente, OR de 0,98 (IC 0,24-3,94) para o uso de anticoncepcionais orais, concluíram não existir associação entre ambos.

Martínez-Frías et al. (1998) conduziram estudo caso-controle, tendo como controles recém-natos saudáveis, de mesmo sexo e hospital de nascimento dos casos. A exposição aos hormônios sexuais foi assim considerada quando ocorria no primeiro trimestre de gravidez. Estudando o conjunto de anomalias selecionadas, o uso de anticoncepcionais orais e estrogênios combinados, excluindo progesteronas, demonstrou aumentar significativamente o risco para os defeitos congênitos. No caso de fendas labiais e/ou palatinas, a exposição pré-natal a progesteronas e outras combinações excluindo estrôgenios gerou OR de 5,11 (IC 1,50-17,37). Entretanto, quando esta exposição foi controlada por outros possíveis fatores de confusão (sangramento vaginal, malformações em parentes de primeiro grau, abortos prévios) a medida de associação reduziu sua magnitude (OR 1,27, IC 0,76-2,13). Assim, os achados deste estudo não respaldam o efeito teratogênico da exposição hormonal, ressaltando que, se existe risco para defeitos congênitos não genitais, ele seria reduzido.

Hemminki et al. (1999) avaliaram a associação entre o uso de hormônios sexuais femininos e a ocorrência de tumores estrogênio-dependentes na mãe e na criança, bem como malformações genitais. Não evidenciaram efeito de risco para neoplasia (tanto em mães quanto em filhos), mas um discreto efeito de risco para a ocorrência de malformações. Desta forma, este estudo confirma a hipótese de que a terapia hormonal, usando estrogênios ou progesterona durante o primeiro trimestre gestacional, pode estar associada a estes desfechos.

James (2000) comenta que elevadas concentrações hormonais no período de concepção podem explicar, parcialmente, a definição do sexo da prole. Desta maneira, analisou a razão de sexo dos irmãos sadios de pacientes portadores de fendas lábio-palatinas, notando uma tendência de maior razão de sexos entre irmãos de portadores de fendas lábio-palatinas, quando comparados àquela dos irmãos de portadores de fendas labiais exclusivas. Conclui que, indiretamente, poderia estar demonstrada a influência do desequilíbrio hormonal materno na ocorrência destas malformações, bem como na definição do sexo dos produtos de outras gestações.

4. INTERAÇÃO DE FATORES GENÉTICOS E AMBIENTAIS NA ETIOLOGIA DAS FENDAS LÁBIO-PALATINAS

Reconhecidamente, a heterogeneidade etiológica é o maior componente deste grupo de defeitos congênitos (Wyszynski et al., 1996). Estudos genéticos e epidemiológicos têm fracassado ao tentar evidenciar um mecanismo genético único de ocorrência das fendas lábio-palatinas, mesmo demonstrando forte agregação familiar. Análises de segregação fornecem indícios inconsistentes da existência de um padrão de controle genético único, herança multifatorial ou ambos mecanismos envolvidos na gênese desta malformação (Maestri et al., 1997). Apesar destas dúvidas, os estudos sugerem que fatores ambientais podem modificar o mecanismo genético que determina a ocorrência de (FL ± P) nas populações (Romiti et al., 1999).

Em 1989, surgiram os primeiros relatos da associação entre o aumento da frequência de (FL ± P) e a ocorrência de variações genéticas de *locus* do gene fator transformador de crescimento alfa e beta (TGF α /TGF β) (Ardinger et al., 1989; Shiang et al., 1993; Maestri et al., 1997). A análise genética e estudos de expressão tecidual específica suportam a teoria de que variantes específicos de alelos do gene TGF α participam ativamente do mecanismo de desenvolvimento craniofacial (Shiang et al., 1993). Jara et al. (1995), analisando uma fração da população chilena intensamente miscegenada, identificou associação do TGF α e a ocorrência de (FL ± P) ($p < 0,014$). Contudo, este estudo não suporta a hipótese de que o TGF α seja o principal gene causador destas malformações, podendo ser considerado um gene envolvido ou que interage com outros genes para a expressão destes fenótipos.

Outros genes envolvidos na morfogênese também têm sido amplamente estudados, como o receptor alfa do ácido retinóico (RARA) (Chenevix-Trench, et al, 1992), o proto-oncogene BCL3 (B-cell leukemia/lymphoma-3) (Stein et al., 1995) e Msh (*Drosophila*) homeobox homolog 1 (MSX1) (Lidral et al, 1997). Por outro lado, admite-se que as fendas lábio-palatinas são expressões de um padrão de herança incerto, penetrância incompleta e heterogeneidade genética, tanto intra quanto interpopulacional (Maestri et al., 1997).

Romiti et al. (1999) destacaram que tanto o fenótipo de FP quanto de (FL ± P) podem ser resultantes da combinação de efeitos do genótipo do afetado e exposições ambientais maternas. Hwang et al. (1995) demonstraram que a associação entre

variações genéticas do TGF α e a ocorrência de fendas palatinas era resultante da interação existente entre o tabagismo materno e o genótipo da criança, tanto nos casos com história familiar de fendas orofaciais quanto naqueles sem este relato. A OR da interação foi de 6,16 (IC 1,09-43,7) para as mães que fumavam até 10 cigarros/dia e de 8,69 (IC 1,57-47,8) para as mães com consumo superior. Este gradiente dose-resposta não foi estatisticamente significativo.

Em um estudo caso-controle de base populacional, Shaw et al., (1996), geraram novos indícios de que as fendas orofaciais possam ser resultantes da interação entre o genótipo (particularmente a expressão do TGF α) e fatores exógenos (exposição materna ao tabagismo por diferentes fontes). A presença de alelos incomuns do TGF α no genótipo de crianças afetadas aumentou consideravelmente a magnitude de associação entre o tabagismo materno acima de 20 cigarros/dia e a expressão dos fenótipos (FL \pm P) ou FP isoladas (OR 6,1; IC 1,00-36,6 para (FL \pm P) e OR 9,00; IC 1,4-61,9 para FP).

Beaty et al. (1997), em um estudo caso-controle, estudaram os efeitos do tabagismo materno e a ocorrência de marcadores genéticos polimórficos do gene TGF α em casos de fendas orofaciais não sindrômicas. Neste estudo, não foi demonstrada interação entre ambos, sendo uma das possíveis causas o reduzido tamanho amostral que limitava o poder estatístico para detectar interações genéticas-ambientais.

Romiti et al. (1999) avaliaram os efeitos de interação de duas exposições ambientais (tabagismo e etilismo) durante a gestação e a manifestação de variações genéticas de genes moduladores da morfogênese da face. Apenas no caso de tabagismo materno superior a 10 cigarros/dia, foi notada elevação significativa no risco de desenvolvimento de FP naqueles casos nos quais havia a expressão de alelos variantes do TGF β 3 ou MSX1 (OR 2,8, IC 1,1-6,9). Com relação ao etilismo, novamente a presença de variações do MSX1 caracterizou a associação estatisticamente significativa de (FL \pm P) com consumo igual ou superior a 4 doses/mês (OR 5,8; IC 1,5-27,7).

Diante destes resultados, as ocasionais inconsistências nos achados de estudos epidemiológicos e genéticos podem ser atribuídos a heterogeneidade na composição étnica, características clínicas e/ou exposições ambientais das populações estudadas (Mitchell, 1996).

5. DISCUSSÃO

Dos agentes químicos avaliados e anteriormente comentados neste trabalho, muitos já são reconhecidamente considerados fatores de risco associados ao câncer. Este é o caso do tabagismo e álcool substancialmente relacionados a neoplasias de diferentes localizações anatômicas (boca, esôfago, laringe), pesticidas e inseticidas, bem como outros compostos químicos representados por solventes orgânicos associados a linfomas não Hodgkin (Rego, 1998) e tumores de pâncreas (Ojajarvi et al., 2000). Esta observação revela possível plausibilidade biológica, decorrente do fato de que a toxicidade do agente químico à célula se refletiria, num gradiente temporal, com uma possível ação a curto prazo (representada pela perda fetal), médio prazo (ocorrência de malformações) e a longo prazo (detecção do câncer). Neste sentido, as malformações congênitas poderiam representar um evento-sentinela da toxicidade de certas substâncias associadas ao desenvolvimento do câncer.

A literatura é controversa quanto aos resultados da associação entre a exposição hormonal e as fendas lábio-palatinas. No início da década de 90, estudos fracassaram na demonstração de uma possível associação entre a terapia hormonal e a ocorrência de hipospádias, independente do tempo de uso ou período decorrente da finalização do tratamento e a gravidez em questão. Por outro lado, notou-se que a subfertilidade seria um potencial fator de confusão na associação entre drogas de ação hormonal e malformações genitais (Källén et al., 1991a; Källén et al., 1991b).

Uma importante questão dos trabalhos que identificam malformações tardiamente na gestação ou ao nascimento é que na realidade reúnem “sobreviventes” de uma coorte de conceptos malformados, incluindo, assim, maior número de casos prevalentes do que incidentes (Cordier et al., 1992). Teratógenos suspeitos ou conhecidos poderiam não só aumentar as probabilidades de ocorrência de um defeito congênito como também a de abortos espontâneos. Contudo, Drushel et al (1996) constataram que a mortalidade no primeiro ano de vida de portadores de fissuras lábio-palatinas não associadas a outras má formações assemelha-se ao risco de morte de crianças sem distúrbios congênitos, reduzindo potencialmente a ocorrência deste viés de seleção. Outras questões metodológicas neste campo de pesquisa referem-se as estimativas de prevalência das malformações congênitas, que sofrem influência de variações da fonte de informação das quais estes dados são colhidos, bem como do período de tempo decorrido do nascimento até a detecção do defeito e a definição diagnóstica. Estes elementos podem introduzir erros nesta estimativa e, conseqüentemente, prejudicar a sensibilidade dos

estudos que tratam de exposições materna (e/ou paternas) e sua associação com o evento em questão.

Uma fonte de erros sistemáticos é uma possível diferença na acurácia da resposta entre casos e controles. A dúvida que frequentemente se coloca em estudos observacionais é se as respostas de mães de crianças malformadas teriam maior acurácia do que aquelas de crianças não malformadas. O viés de memória parece ser especificamente associado à exposição (Werler et al., 1989). Assim, mães de crianças com sérias malformações tenderiam a um melhor poder recordatório do que outras. Nota-se que o viés de memória usualmente afeta sobretudo a determinação da exposição. Desta maneira, o uso de medicamentos que exerçam algum papel teratogênico de domínio público pode ser mais comumente negado que drogas “inócuas”. Para os autores, o uso de controles com algum tipo de malformação não associada à exposição em estudo diminuiria estes riscos. Alguns autores apoiam a comparação de casos de malformações selecionadas com controles também malformados, como Werler et al. (1989) e Lieff et al. (1999). Avaliando quatro métodos de seleção de controles, Lieff et al. (1999) consideraram que a melhor opção seria o uso de controles com outras malformações que não a de interesse. Por outro lado, o uso deste grupo de controles nos estudos de associação pode gerar resultados questionáveis segundo Hill et al. (1988) e Prieto & Martínez-Frías (1999). O uso de controles não saudáveis poderia ser útil para mensurar a especificidade da associação entre a exposição e um particular defeito, mas não permitiria a estimativa de uma razão de risco propriamente dita (Prieto & Martínez-Frías, 1999).

Em vários estudos, identifica-se a falta de poder estatístico para determinar a ocorrência de certos desfechos, representada pelas recorrentes associações de reduzida magnitude com teratógenos humanos suspeitos. Khoury et al. (1992) resume os comentários feitos anteriormente, concluindo que fracas associações podem receber a influência de 5 fatores: fatores de confusão não avaliados, erros de classificação da exposição, heterogeneidade etiológica dos defeitos congênitos, efeitos das interações biológicas e diferencial de sobrevivência prenatal. Desta maneira, alguns fatores não mensuráveis pertencentes à cadeia causal poderiam diluir os efeitos de associação, resultando em medidas de pequena magnitude. Entre estes podem ser citados os vieses de seleção e memória discutidos anteriormente; distintos agentes causais como anomalias cromossômicas, desordens genéticas e exposições teratogênicas agindo simultaneamente; interações ambientais e genéticas e a ação de substâncias teratogênicas levando à morte de uma parcela dos embriões afetados.

6. CONCLUSÕES

Dos trabalhos analisados, podemos concluir que diversos fatores ambientais de natureza química contribuem para a ocorrência de fendas lábio-palatinas, embora este mecanismo não esteja suficientemente esclarecido para todas as exposições suspeitas e, provavelmente, participe de um fenômeno de interação com alguns genes já identificados. Assim, o tabagismo e etilismo parecem associar-se a estas malformações, especialmente o último, embora as medidas de associação habitualmente obtidas sejam de pequena magnitude. Da mesma forma, exposições ocupacionais ou domésticas a solventes orgânicos apresentam indícios biologicamente plausíveis. Particularmente, o uso contínuo de anticonvulsivantes já tem seu mecanismo descrito em diferentes trabalhos, bem como o efeito protetor do ácido fólico. No caso de hormônios sexuais, ainda foram desenvolvidos poucos estudos, e aqueles já desenvolvidos apresentam resultados controversos, embora a tendência seja considerar esta exposição como de risco.

As pesquisas sobre o efeito de exposições ambientais e ocupacionais e a ocorrência de malformações congênitas ganham importância, a medida que a proporção de mulheres em idade fértil ocupando a força de trabalho se torna crescente. Assim, o monitoramento de sua exposição, bem como dos possíveis desfechos de suas gestações, pode vir a representar uma oportunidade única de identificação de exposições danosas para a mãe e para o conceito, refletindo-se em medidas futuras de intervenção voltadas para sua prevenção. Uma importante linha de investigação evidencia-se com a ampliação da população exposta a drogas de ação endócrina (como o caso de hormônios orais) e o possível comprometimento por malformações de indivíduos expostos na vida intra-uterina a estas substâncias. Para reunir evidências quanto a segurança do seu uso, além dos ensaios pré-clínicos, cuidadosos estudos epidemiológicos deverão continuar sendo desenvolvidos, reduzindo o percentual de causas ambientais desconhecidas que se associam com tais desfechos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARDINGER, H.H.; BUETOW, K.H.; BELL, G.I.; BARDACH, J.; VANDEMARK, D.R. & MURRAY, J.C., 1989. Association of genetic variation of the transforming growth factor-alpha gene with cleft lip and palate. *American Journal of Human Genetics*, 45:348-353.
- BARLOW, S.; KAVLOCK, R.J.; MOORE, J. A .; SCHANTZ, S. L.; SHEEHAN, D.M.; SHUEY, D. L. & LARY, J. M., 1999. Teratology society public affairs committee position paper: developmental toxicity of endocrine disruptors to humans. *Teratology*, 60:365-75.
- BEATY, T.H.; MAESTRI, N.E.; HETMANSKI, J.B.; WYSZYNSKI, D. F.; VANDERKOLK, C.A .; SIMPSON, J.C.; MCINTOSH, I.; SMITH, E. A .; ZEIGER, J.S.; RAUMOND, G.V.; PANNY, S.R.; TIFFT, C.J.; LEWANDA, A . F.; CRISTION, C.A . & WULFSBERG, E.A ., 1997. Testing for interaction between maternal smoking and TGFA genotype among oral cleft cases born in Maryland, 1992-1996. *Cleft Palate and Craniofacial Journal*, 34:447-54.
- BIANCHI, F.; CIANCIULLI, D.; PIERINI, A . & SENIORI, C. A ., 1997. Congenital malformations and maternal occupation: a registry based case-control study. *Occupational Environmental Medicine*, 54:223-8.
- BRACKEN, M.B., 1990. Oral contraception and congenital malformations in offspring: a review and meta-analysis of the prospective studies. *Obstetric and Gynecology*, 276:552-7.
- CARMICHAEL, S.L. & SHAW, G.M. , 1999. Maternal Corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *American Journal of Medical Genetics*, 86:242-44
- CASTILLA, E.; CAMELO-LOPEZ, J.S.; PAZ, J. A .E. & ORIOLI, I.M., 1996. *Prevenção primaria de los defectos congénitos*. Pp.71-93. Rio de Janeiro: FIOCRUZ.
- CHENEVIX-TRENCH, G. JONES, K.; GREEN, A . & MARTIN, N. , 1992. Cleft lip with or without cleft palate: associations with transforming growth factor-alpha and retinoic acid receptor loci. *American Journal of Human Genetics*, 51:1377-85.
- CORDIER, S.; HA, M.C.; AYMÉ, S. & GOUJARD, J., 1992. Maternal occupational exposure and congenital malformations. *Scandinavian Journal of Work Environmental Health*, 18: 11-7.
- CORDIER, S.; BERGERET, A .; GOUJARD, J.; HA, M.; AYMÉ, S.; BIANCHI, F.; CALZOLARI, E.; DE WALLE, H.E.K.; KNILL-JONES, R.; CANDELA, S.;

- DADE, I.; DANANCHÉ, B.; de VIGAN, C.; FEVOTTE, J.; KIEL, G. & MANDEREAU, L., 1997. Congenital malformations and maternal occupational exposure to glycol ethers. *Epidemiology*, 8:355-362.
- CORREA, A. ; GRAY, R.H.; COHEN, R.; ROTHMAN, N.; SHAH, F.; SEACAT, H. & CORN, M., 1996. Ethylene glycol ethers and risks of spontaneous abortion and subfertility. *American Journal of Epidemiology*, 143:707-717.
- CROEN, L. A. ; SHAW, G.M.; SANBONMATSU, L.; SELVIN, S. & BUFFLER, P. A. , 1997, Maternal residential proximity to hazardous waste sites and risk for selected congenital malformations. *Epidemiology*, 8:347-54.
- CZEIZEL, A. & ROCKENBAUER, M., 1997. Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids. *Teratology*, 56:335-340.
- DANSKY, L.V. & FINNELL, R.H., 1991. Parental epilepsy, anticonvulsant drugs, and reproductive outcome: epidemiologic and experimental findings spanning three decades; 2: human studies. *Reproductive Toxicology*, 5:301-335.
- DOLOVICH, L.R.; ADDIS, A. ; VAILLANCOURT, J.M.R.; POWER, J.D.B; KOREN, G. & EINARSON, T.R. , 1998. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral clefts: meta-analysis of cohort and case-control studies. *British Medicine Journal*, 317:839-843.
- DRUSHEL, C.M.; HUGHES, J. P. & OLSEN, C.L., 1996. First year of life mortality among infants with oral clefts: New York State, 1983-1990. *Cleft Palate Craniofacial Journal*, 33: 400-5.
- FINNELL, R. H.; GREER, K. A. ; BARBER, R.C. & PIEDRAHITA, J. A. , 1998. Neural tube and craniofacial defects with special emphasis on folate pathway genes. *Critical Review of Oral Biology Medicine*, 9:38-53.
- GARCÍA A. M. & FLETCHER, T., 1998. Maternal occupation in the leather industry and selected congenital malformation. *Occupational Environmental Medicine*, 55:284-6.
- GORDON, J.E. & SHY, C.M. , 1981. Agricultural chemical use and Congenital cleft lip and/or palate. *Archives of Environmental Health*, 36:213-21.
- GREENBERG, G.; INMAN W.H.; WEATHERALL J.A. ; ADELSTEIN A .M. & HASKEY, J.C., 1977. Maternal drug histories and congenital abnormalities. *British Medicine Journal (Clinical Research)*, 2:853-6.
- HAYES, C.; WERLER, M.M.; WILLET, W.C. & MITCHELL, A. A. , 1996. Case-control study of periconceptional folic acid supplementation and oral clefts. *American Journal of Epidemiology*, 143:1229-34.

- HEMMINKI, E.; GISLER, M. & TOUHOMEA .H., 1999. Exposure to female hormone drugs during pregnancy: effect on malformations and cancer. *British Journal of Cancer*, 80: 1092-7.
- HEMMINKI, K.; MUTANEN,K.L. & SALONIEMI. I., 1980. Congenital malformations by the parental occupation in Finland. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 46:93-98.
- HERBST, A .; ULFELDER, H. & POSKANZER, D., 1971. Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy and tumor appearance in young women. *New England Journal of Medicine*, 284:878-881.
- HILL, L.; MURPHY, M.; McDOWALL, M. & PAUL, A .H. , 1988. Maternal drug histories and congenital malformations: limb reduction defects and oral clefts. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 42:1-7.
- HOLMBERG, P.C., HERNBERG, S.; KURPPA,K.; RANTALA, K. & RIALA, R., 1982. Oral clefts and organic solvent exposure during pregnancy. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 50:371-376.
- HWANG, S.J.; BEATY, T.H.; PANNY, S.R.; STREET, N. A .; JOSEPH, M.J.; GORDON, S.; MCINTOSH, I. & FRANCOMANO, C. A ., 1995. Association study of transforming growth factor alpha (TGF alpha) TaqI polymorfism and oral clefts: indication of gene-environmental interaction in a population-based sample of infants with birth defects. *American Journal of Epidemiology*, 141:629-36.
- JAMES, W.H., 2000. Are oral clefts a consequence of maternal hormone imbalance? Evidence from the Sex ratios of sibs of probands. *Teratology*, 62:342-5.
- JANERICH D.J.; PIPER J.A . & GLEBATIS, D.M., 1980. Oral contraceptives and birth defects. *Americian Journal of Epidemiology* , 112:73-9.
- JARA, L.; BLANCO, R.; CHIFFELLE, I.; PALOMINO, H. & CARREÑO, H., 1995. Association between alleles of the transforming growth factor alpha locus and cleft lip and palate in the Chilean population. *American Journal of Medical Genetics*, 57:548-551.
- JORDAN, R.L.; WILSON, J.G. & SHUMACHER, H.J., 1977. Embriotoxicity of the folate antagonist methotrexate in rats and rabbits. *Teratology*, 15:73-80.

- KÄLLÉN, B.; CASTILLA, E.E.; KRINGELBACH, M.; LANCASTER, P. A .; MARTÍNEZ-FRÍAS, M.L.; MASTROIACOVO, P. MUTCHINICK, O . & ROBERT, E., 1991. Parental fertility and infant hypospadias: an international case-control study. *Teratology*, 44:629-34.
- KÄLLÉN, K., 1997. Maternal Smoking and Orofacial Clefts. *Cleft Palate of Craniofacial Journal*, 34:11-16.
- KÄLLÉN, B.; MASTROIACOVO, P.; LANCASTER, P. A .; MUTCHINICK, O .; KRINGELBACH, M.; MARTÍNEZ-FRÍAS, M.L.; ROBERT, E. & CASTILLA, E.E., 1991. Oral contraceptives in the etiology of isolated hypospadias. *Contraception*, 44:173-82.
- KHOURY, M.J.; JAMES, L.M.; FLANDERS, D. & ERICKSON, J.D., 1992. Interpretation of recurring weak associations obtained from epidemiologic studies of suspected human teratogens. *Teratology*, 46:69-77.
- KRICKER, A .; ELLIOT, J.W.; FORREST, J.M. & CREDIE, J., 1986. Congenital limb reduction deformities and use of oral contraceptives. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 155:1072-8.
- LAUMON, B.; MARTIN, J.L.; BERTUCAT, I.; VERNEY, M.P. & ROBERT, E., 1996. Exposure to organic solvents during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Reproductive Toxicology*, 10:15-9.
- LIDRAL, A .C.; MURRAY, J.C.; BUETOW, K.H.; BASART, A . N.; SHEARER, H.; SHIANG, R.; NAVAL, A .; LAYDA, E.; MAGEE, K. & MAGEE, W., 1992. Studies of the candidate genes TGFB2, MSX1, TGFA, and TGFB3 in the etiology of cleft lip and palate in the Phillipines. *Cleft Palate and Craniofacial Journal*, 34:1-6.
- LIEFF, S.; OLSHAN, A .F.; WERLER, M.; STRAUSS, R. P.; SMITH, J. & MITCHELL, A ., 1999. Maternal Cigarette Smoking during Pregnancy and Risk of Oral Clefts in Newborns. *American Journal of Epidemiology*, 150:683-94.
- LOFFREDO, L. C.; SOUZA, J.M.; YUNES, J.; FREITAS, J. A . & SPIRI, W.C., 1994. Cleft lip and palate: case-control study. *Revista de Saúde Pública*, 28:213-7.
- LORENTE, C.; CORDIER, S.; GOUJARD, J.; AYMÉ, S.; BIANCHI, F.; CALZOLARI, E.; DE WALLE, H.E. & KNILL-JONES, R., 2000. Tobacco and alcohol use during pregnancy and risk of oral clefts. Occupational Exposure and Congenital Malformation Working Group. *American Journal of Public Health*, 90:415-9.

- MAESTRI, N.E.; BEATY, T.H.; HETMANSKI, J.; SMITH, E. A .; MCINTOSH, I.; WYSZYNSKI, F.D.; LIANG, K.; DUFFY, D.L. & VANDERKOLK, C., 1997. Application of transmission disequilibrium tests to nonsyndromic oral clefts: including candidate genes and environmental exposures in the models. *American Journal of Medical Genetics*, 73:337-344.
- MARTÍNEZ-FRÍAS, M.L.; RODRÍGUEZ, P.E.; BERMEJO, E. & PRIETO, L., 1998. Prenatal exposure to Sex hormones: a case-control study. *Teratology*, 57:8-12.
- MC BRIDE, W.G. 1961. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*, ii : 1358.
- MITCHELL, L., 1996. Transforming growth factor α locus and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: a reappraisal. *Genetic Epidemiology*, 14:231-240.
- MOORE, K.L. & PERSUAD, T.U.N., 1995. *Embriologia Clínica*. 5^a ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, pp. 172-208.
- MUNGER, R.G.; ROMITI, P. A .; DAACK-HIRSCH, S.; BURNS, TL.; MURRAY, K.C. & HANSON, J., 1996. Maternal alcohol use and risk of orofacial cleft birth defects. *Teratology*, 54:27-33.
- NELSON, M.M., 1960. Teratogenic effects of pteroylglutamic acid deficiency in the rat. *Ciba Foundation Symposium Congress of Malformations*, pp. 134-157 apud FINNELL, R. H.; GREER, K.A .; BARBER, R.C. & PIEDRAHITA, J. A ., 1998. Neural tube and craniofacial defects with special emphasis on folate pathway genes. *Critical Review of Oral Biology Medicine*, 9:38-53.
- NEWBOLD, R. R., 1995. Cellular and molecular effects of developmental exposure to diethylstilbestrol: implications for other environmental estrogens. *Environmental Health Perspectives*, 103:83-7.
- NORA, J.J.; NORA, A .H.; BLU, J.; INGRAM, J.; FOUNTAIN, A .; PETERSON, M.; LORTSCHER, R. H. & KIMBERLING, W.J., 1978. Exogenous progestogen and estrogen implicated in birth defects, *Journal of American Medical Association*, 240:837-43.
- OJAJARVI, I. A .; PARTANEN, T. J., AHLBOM, A .; BOFFETTA, P.; HAKULINEN, T, JOURENKOVA, N.; KAUPPINEN T.P.; KOGEVINAS, M.; PORTA, M. & VAINIO, H.U., 2000. Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Environmental Occupational*, 57:316-24.
- PETERSON, W.F., 1969. Pregnancy following oral contraceptive therapy. *Obstetrics and Gynecology* ,34:363-7.
- PRIETO, L. & MARTÍNEZ-FRÍAS, M.L., 1999. Case-control studies using only malformed infants: are we interpreting the results correctly? *Teratology*, 60:1-2.

- RAMAN-WILMS,L.; TSENG, A . L.; WIGHARDT S.; EIMARSON, T.R.; KOREN, G., 1995. Fetal genital effects of first trimester Sex hormone exposure: a meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology*, 8:141-9.
- REGO, M.A ., 1998. Non-Hodgkin's lymphoma risk derived from exposure to organic solvents: a review of epidemiologic studies .*Cadernos de Saúde Pública* ,suppl 3:41-66.
- RODRÍGUEZ-PINILLA, E. & MARTÍNEZ-FRÍAS, M.L., 1998. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Teratology* , 58:2-5.
- ROMITI, P. A .; LIDRAL, A .C.; MUNGER, R.G.; DAACK-HIRSCH,S.; BURNS, T.L. & MURRAY, J.C., 1999. Candidate genes for nonsyndromic cleft lip and palate: and maternal cigarette smoking and alcohol consumption: evaluation of genotype-environmental interactions from a population-based case-control study of orofacial clefts. *Teratology*, 59:39-50.
- ROSENBERG, L.; MITCHELL, A .; PARSELLS,J.L.; PASHAYAN,H.; LOUIK,C. & SHAPIRO, S. , 1983. Lack of relation of oral clefts to diazepam use during pregnancy. *The New England Journal of Medicine*, 309:1282-1286.
- SAFRA, M.J. & OAKLEY, G.P. , 1975. Association between cleft lip with or without cleft palate and prenatal exposure to diazepam. *Lancet*, 2:478-80.
- SAXÉN, I., 1974. Cleft lip and palate in Finland: parental histories, course of pregnancy and selected environmental factors. *International Journal of Epidemiology*, 3:263-70.
- SENEKJIAN, E.K.; POTKUL, R.K.;FREY, K. & HERBST, A . L., 1990. Infertility among daughters either exposed or not exposed to diethylstilbestrol. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*,158:493-498.
- SHARDEIN, J.L.,1980. Congenital abnormalities and hormones during pregnancy: a clinical review. *Teratology*, 22:251-70.
- SHAW, G.;WASSERMAN, C.R.; O'MALLEY, C.D.; LAMMER, W.J. & FINNELL, R.H., 1996. Orofacial clefts, parental cigarette smoking, and transforming growth factor-alfa gene variants. *American Journal of Human Genetics*, 58:551-561.
- SHAW, G & GOLD, E.B., 1988. Methodological considerations in the study of parental occupational exposures and congenital malformations in offspring. *Scandinavian Journal Work and Environmental Health*, 14:344-55.

- SHIANG, R.; LIDRAL, A .C.; ARDINGER, H.H.; BUETOW, K.H.; ROMITI, P.A .; MUNGER, R.G. & MURRAY, J.C., 1993. Association of transforming growth-factor alpha gene polymorfisms with nonsyndromic cleft palate only (CPO). *American Journal of Human Genetics*, 53:836-43.
- STEIN, J. ; MULLIKEN, J.B.; STAL, S.; GASSER, D.L.; MALCOLM, S.; WINTER, R.; BLANTON, S.H. & AMOS, C., 1995. Nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: evidence of linkage to BCL3 in 17 multigenerational families. *American Journal of Human Genetics*, 57:257-272.
- TEN CATE, A .R.1988. *Histologia Bucal, desenvolvimento, estrutura, função*. pp. 11-34. 2^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- TOLAROVÁ, M. M & CERVENKA, J.,1998. Classification and birth prevalence of orofacial clefts. *American Journal of Medical Genetics*, 75:126-37.
- WERLER, M. M.; HAYES, C.; LOUIK,C.; SHAPIRO,S. & MITCHELL, A . A .,1999. Multivitamin supplementation and risk of birth defects. *American Journal of Epidemiology*, 150:675-682.
- WERLER, M. M.; LAMMER, E.J.; ROSEMBERG, L. & MITCHELL, A .A ., 1990. Maternal cigarette smoking during pregnancy in relation to oral clefts. *American Journal of Epidemiology* ,132:926-32.
- WYSZYNSKI , D. F.; DUFFY, D.L. & BEATY, T.H. , 1997. Maternal cigarette smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Cleft Palate and Craniofacial Journal*, 34:206-210.
- WYSZYNSKI, D.F.& BEATY, T.H.,1996. Review of the role of potential teratogens in the origin of human nonsyndromic oral clefts. *Teratology*, 53:309-17.

Quadro 2 – Estudos epidemiológicos da associação de fendas lábio-palatinas e tabagismo / etilismo

Autor, ano e associação estudada	País (período)	Metodologia	Resultados	Comentários
Werler et al., 1990 Tabagismo e fendas orofaciais	Estados Unidos/Canadá (1983-87)	Caso-controle	Riscos calculados não sugerem associação OR para FL ± P isoladas 1,2 (0,9-1,6) ; 1,4 (1,0-2,1) e 0,7 (0,3-1,6) e para FP 1,0 (0,7-1,5); 0,9 (0,5-1,5); 0,8 (0,3-2,2), com médias de consumo de 1 ^a 14; 15 a 24 e > 25	Foram selecionados controles hospitalares, sendo excluídos aqueles com defeitos potencialmente associados ao tabagismo
Källén, 1997 Tabagismo e fendas orofaciais	Suécia (1983-92)	Caso-controle	OR para FL ± P de 1,16 (1,02-1,32) e para FP=1,32 (1,10-1,62)	O efeito dose-resposta observado pela associação FL ± P x tabagismo esteve diretamente relacionada ao grupo de fendas palatinas
Munger et al., 1996 Etilismo e fendas orofaciais	Estados Unidos (1987-91)	Caso-controle de base populacional	Para FL ± P houve uma tendência significativa de aumento da magnitude de risco diretamente relacionada com o aumento da exposição materna na gravidez =1,5(0,9-2,4); 3,5(0,3-15,4); 4,0(1,1-15,1), na análise ajustada, variando de 1 a 3 drinks/mês a > de 10 drinks/mês	Os casos incluíam nascidos vivos, natimortos, fetos abortados. Dentre os controles, a recusa foi de 45.4%, só estando incluídos na análise nascidos vivo.
Wyszynski et al., 1997 Tabagismo e fendas orofaciais		Meta-análise	OR para FL ± P de 1,29 (1,18-1,42) OR para FP de 1,32 (1,10-1,62)	Dos 11 trabalhos analisados, 9 eram estudos do tipo caso-controle. Dos 8 trabalhos que permitiam análises com relação a elevação do risco com relação a exposição, 5 demonstraram efeito

				dose-resposta com χ^2 de tendência significativo
Lieff et al., 1999 Tabagismo e fendas orofaciais	Estados Unidos (1976-92)	Caso-controle	Foi notada associação entre fumo e FL \pm P associadas a malformações adicionais, inclusive com efeito dose-resposta quando analisada a quantidade de cigarros consumida	Avaliados possíveis fatores de confundimento e modificadores de efeito, como história familiar de fendas e uso de ácido fólico por dieta ou suplementação. A análise foi dividida em dois períodos (1976-82 e 1988-92) uma vez que a partir de 1988 questões referentes a tabagismo e etilismo foram melhor exploradas. Algumas inconsistências nos dados podem ser atribuídas a esta variação no processo de avaliação de exposição

Quadro 3 – Estudos epidemiológicos de associação de fendas lábio-palatinas e fatores ambientais e ocupacionais

Autor, ano e associação estudada	País (período)	Metodologia	Resultados	Comentários
Hemminki et al., 1980 Fatores ocupacionais e malformações	Finlândia (1967-77)	Caso-controle	OR= 1,94 (p<0,05) para mães que desempenham atividades de transporte e comunicação	Além do controle das variáveis idade e local de nascimento não há referência do controle por outros fatores de confundimento potenciais. Todo heterogêneo conjunto das fendas orofaciais foi estudado em conjunto
Gordon & Shy, 1981 Fatores ambientais (pesticidas) e fendas orofaciais	Estados Unidos (1974-75)	“Caso-controle” usando dados ecológicos na análise das exposições	O estudo não foi capaz de detectar diferenças de exposição entre casos e controles. Os nascidos em meses de inverno parecem ter maior risco, independente do sexo	A razão caso:controle foi de 1:5. A exposição a pesticidas foi estimada pelo quociente entre o número de acres de uma cultura submetida ao uso de agrotóxicos pelo total de acres disponíveis para atividades agrícolas. Nota-se uma estimativa de exposição de pouca precisão. Análise isolada de um dados pesticida por área, quando, em geral, o uso é combinado
Holmberg et al., 1982 Fatores ocupacionais e fendas	Finlândia (1977-80)	Caso-controle de base populacional	Mães de casos tendem a ser mais expostas a solventes do que a de controles ($\chi^2=4,5$, p<0,05)	Foram avaliados em conjunto casos com/sem associação com outras malformações o que pode comprometer as associações verificadas
Shaw et al., 1988 Fatores ambientais e malformações	Estados Unidos (1987-88)	Caso-controle	OR sugestivas de associação entre pesticidas usados em jardinagem e FL \pm P isoladas	Análise distinta entre casos de fendas isoladas e associadas a outra malformações congênitas

Cordier et al., 1992 Fatores ambientais (solventes) e malformações	França (1984-87)	Caso-controle	OR = 7,9 (IC 90% 1,8 - 44,9) entre a ocorrência de fendas orofaciais e exposição solventes	Os casos incluem nascidos vivos, natimortos e fetos de qualquer idade gestacional. Estimativas poucos precisas (número reduzido de expostos)
Bianchi et al., 1997 Fatores ocupacionais e malformações	Itália (1982-89)	Caso-controle	OR 3,9 (IC 99% 1,5-9,8) para atividades envolvendo couro. No caso de FP isolada nota-se risco de magnitude elevada (5,4, com IC 95% 1,8-13,4)	Estudo exploratório, com fraco poder dos testes, devido ao pequeno número de casos por ocupação analisada. Controles não pareados
Cordier et al., 1997 Fatores ocupacionais e malformações	EUROCAT ¹ (1989-92)	Caso-controle em estudo multicêntrico	OR = 1,97 (1,20-3,25), para exposições maternas ao éter glicol no primeiro trimestre da gravidez	Apesar do pequeno número de expostos, percebe-se um gradiente de aumento da magnitude de risco com elevação do nível de exposição
Croen et al., 1997 Fatores ambientais (áreas de risco ambiental) e malformações	Estados Unidos (1989-91)	2 estudos caso-controle de base populacional	OR > 2 somente para casos de FL ± P associadas a outras malformações nascidos em áreas de contaminação química, especialmente a cianídeos e compostos inorgânicos	Análise combinada dos diferentes tipos de fendas. Amplos intervalos de confiança (pequeno número de expostos)
García & Fletcher, 1998 Ocupação e malformações	Espanha (1993-94)	Caso-controle	OR = 6,18 (1,48-25,69) para a exposição em indústria de manipulação de couro	Os autores sugerem a maior exposição a solventes orgânicos nestas atividades

¹ EUROCAT = European Registration of Congenital Anomalies and Twins

Quadro 4 – Estudos epidemiológicos de associação de fendas lábio-palatinas e uso de medicamentos

Autor, ano e associação estudada	País	Metodologia	Resultados	Comentário
Rosenberg et al., 1983 diazepam e fendas orofaciais	Estados Unidos/ Canadá (1976-82)	Caso-controle	OR = 0,8 (0,4-1,7) para FL ± P OR = 0,8 (0,2-2,5) para FP	Controle dos resultados por diversos potenciais fatores de confundimento como hábitos de vida, história médica, casos de malformação na família
Hill et al, 1988 Medicamentos e malformações	Inglaterra (1983-84)	Caso-controle	Uso nos 3 meses prévios à gestação: hormônios esteróides : OR=1,5 (1,1-2,1) sulfas: 2,4 (1,1-5,3) anticonvulsivantes: 5,3 (1,8-16,0) uso no primeiro trimestre de gravidez: anticonvulsivantes: 8,5 (2,5-28,8)	O estudo analisou o uso de medicamentos nos três meses prévios e no primeiro trimestre de gravidez. Os dados de exposição foram obtidos por revisão de prontuários médicos das pacientes
Bracken, 1990 Hormônios orais e malformações		Meta-análise	OR= 0,99 (0,83-1,19) geral da associação referente ao uso de contraceptivos orais e malformações	Foram selecionados 12 estudos. Não são apresentados dados específicos para FL ± P. A análise conduzida para defeitos cardíacos e de redução de membros também sugere não haver associação

Loffredo et al., 1994 medicamentos e fendas orofaciais	Brasil	Caso-controle	Risco estimado para o uso de antiinflamatórios e ocorrência de FL $\pm P$ de 2,59 (IC=1,35-4,98)	Controles hospitalares provenientes de diferentes estados brasileiros, uma vez que o hospital de origem dos casos é referencial (redução de vieses de seleção de controles)
Czeizel & Rockenbauer, 1997 Corticosteróides e malformações	Hungria (1980-94)	Caso-controle	Uso via oral de corticosteróides e FL $\pm P$: OR = 1,27 (0,82-1,96) uso tópico de corticosteróides e FL $\pm P$: OR= 2,21 (1,11-4,39)	Elevado percentual de recusas entre os controles (35%)
Dolovich et al., 1998 Benzodiazepínicos e fendas orofaciais		Meta-análise	OR= 1,19 (0,34-4,15) nos estudos de coorte OR=1,79 (1,13-2,82) nos estudos caso-controle	Foram incluídos 23 estudos, dentre coortes e caso-controle. Exposições concomitantes com outros medicamentos podem ter superestimado as estimativas de risco do uso de benzodiazepínicos
Martínez-Frías et al., 1998 Hormônios orais e fendas orofaciais	ECEMC ² (1976-95)	Caso-controle de base hospitalar	OR para contraceptivos orais e fendas = 1,38 (1,04-1,84) OR para combinação estrogênica (excluindo progesteronas) = 2,54 (1,01-6,43)	Foram utilizados controles não malformados. A exposição refere-se ao uso no primeiro trimestre de gestação. Os resultados na análise logística, entretanto, o uso de hormônios apresentou OR de 1,27 (0,76-1,78), evidenciando associação de maior magnitude com história reprodutiva materna e malformação na família.

² ECEMC = Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congenitas

Rodríguez-Pinilla & Martínez-Frías, 1998 Corticosteróides e fendas orofaciais	ECEMC (1976-95)	Caso-controle de base hospitalar	FL ± P e uso de corticosteróides durante o primeiro trimestre de gestação com estimativa de risco de 6,55 (1,44-29,76)	Estimativas controladas por variáveis de confundimento como o tabagismo, hipertermia materna, malformação na família, tratamento com anticonvulsivante, benzodiazepínicos, metronidazol ou hormônios sexuais
Carmichael & Shaw, 1999 Corticosteróides e fendas orofaciais	Estados Unidos (1987-88)	Caso-controle	OR= 4,3 (1,1-17,2) para FL ± P OR= 5,3 (1,1-26,2) para FP	Casos representados por nascidos vivos e fetos. Foram feitas análises para o uso de corticosteróides para o período compreendido entre o último mês antes da gestação e o primeiro trimestre

ARTIGO 2

**FENDAS OROFACIAIS NO RECÉM-NASCIDO E CONSUMO DE TABACO E
ÁLCOOL PELOS PAIS: ESTUDO CASO-CONTROLE NO RIO DE JANEIRO,
BRASIL – PARTE I**

Título: Fendas orofaciais no recém-nascido e consumo de tabaco e álcool pelos pais: estudo caso-controlado no Rio de Janeiro, Brasil - parte I -

Title: Oral clefts and parental tobacco and alcohol use: a case-control study at Rio de Janeiro, Brazil - part I -

Autores: Isabel Cristina Gonçalves Leite
Francisco José Roma Paumgarten
Sérgio Koifman

Resumo: as fendas orofaciais (FO), incluindo fendas labiais com ou sem envolvimento palatino (FL ± P) e fendas palatinas isoladas (FP), estão dentre os mais frequentes defeitos congênitos descritos. A etiologia deste grupo de malformações ainda está distante de ser completamente entendida, mas reúne evidências de envolvimento tanto de fatores genéticos quanto ambientais. O presente estudo caso-controlado, de base secundária, investigou a associação entre a ocorrência de fendas lábio-palatinas (FL ± P) e palatinas isoladas (FP) e a história de exposição dos pais prévia ou durante o primeiro trimestre de gestação ao tabagismo e etilismo, bem como a história familiar de malformação e consangüinidade. Foram selecionados 274 casos, definidos como crianças com até 24 meses, portadoras de [(FL ± P) + FP], atendidas em hospital público referencial no município do Rio de Janeiro (Brasil). Os 548 controles foram pareados por sexo, idade e procedência, sendo escolhidos dentre crianças internadas em hospitais públicos gerais ou pediátricos do Estado. Odds ratios (OR) e seus respectivos intervalos de confiança (95%) - ajustados por idade materna, escolaridade e exposição ao tabaco/álcool - foram calculados através da regressão logística condicional. História de fendas orofaciais tanto na família paterna (FL ± P: OR 16,00, IC 95% 5,64-69,23; FP: OR 6,64; IC 95% 1,48-33,75) ou na família materna (FL ± P: OR 5,00, IC 95% 2,31-10,99; FP: OR 12,44; IC 95% 1,33-294,87) estiveram fortemente associadas a ambos desfechos, entretanto a consangüinidade associou-se apenas a FL ± P (OR 3,80; IC 95% 1,27-12,18). A prevalência do tabagismo materno no primeiro trimestre foi maior entre os casos, mas a medida de risco (1,42; IC 95% 0,90-2,23) não foi estatisticamente significativa. O tabagismo materno passivo (mães não fumantes) também foi fator de risco para FL ± P (OR 1,39; IC 95% 1,01-1,98). O etilismo materno durante o primeiro trimestre elevou o risco de ocorrência de FL ± P (OR 2,08; IC 95% 1,27-3,41) e FP (OR 2,89; IC 95% 1,25-8,30) e o risco exibiu efeito dose-resposta.

Tanto o tabagismo quanto o etilismo paterno não elevaram o risco de desenvolvimento destas malformações. Estes dados ampliam a plausibilidade da ação teratogênica do consumo de álcool, especificamente para fendas orofaciais não sindrômicas e demonstram uma possível ação nociva da exposição ao tabaco, inclusive no ambiente doméstico e ocupacional.

Palavras-chave: fendas labiais e palatinas; etanol; tabagismo; história familiar de defeitos congênitos; anomalias congênitas

Abstract: oral clefts (OC) such as cleft lip with or without cleft palate (CL ± P) and cleft palate alone (CP) are among the most common birth defects. The etiology of OC is still far from being completely understood but it seems to involve both genetic and environmental factors. In this hospital-based case-control study we investigated associations between smoking and alcohol drinking and nonsyndromic OC, besides family history of malformations and parental consanguinity. 274 cases (infants with [(CL ± P) + CP], without any other anomaly) were matched (age, sex and place of residence) to 548 controls (children without any malformation admitted to the hospital). Odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) - adjusted for maternal age, schooling, and smoking / alcohol use - were calculated by conditional logistic regression. History of oral clefts either in father's (CL ± P: OR=16.00, 5.64-69.23; CP: OR= 6.64, 1.48-33.75) or in mother's family ((CL ± P: OR 5.00, 2.31-10.99; CP: OR 12.44, 1.33- 294.87) was strongly associated with both types of clefts, but parental consanguinity was only with CL ± P (OR 3.80, 1.27-12.18). Prevalence of maternal smoking during the first trimester of pregnancy was higher among cases but OR (1.42, 0.90-2.23) was not statistically significant. Maternal passive smoking (nonsmoking mothers) during pregnancy was associated with CL ± P (1.39, 1.01-1.98) but not with CP. Maternal alcohol use during 1st trimester increased risk for CL ± P (OR= 2.08, 1.27-3.41) and CP (OR=2.89, 1.25-8.30) and risk for OC tended to increase with dose. Neither smoking nor alcohol use by fathers increased risks for OC. This study provides further evidence of a possible role of maternal exposure to tobacco smoke and alcohol in the etiology of nonsyndromic oral clefts.

Keywords: oral clefts; ethanol; cigarette smoking; consanguinity; family history of birth defects; congenital anomalies.

1. INTRODUÇÃO

As fendas labiais (FL), com ou sem envolvimento palatino (FL \pm P), bem como fendas palatinas isoladas (FP) estão dentre os defeitos congênitos mais comumente descritos, ocorrendo entre os caucasianos em torno de 1 caso por 1000 nascidos vivos (Derijcke et al., 1996) Na América do Sul, Menegotto e Salzano (1991a), analisando dados do ECLAMC (Estudo Colaborativo de Malformações Congênitas), indicaram a frequência de FL \pm P de 0,87 por 1000 e de FP de 0,13 por 1000 nascidos, dentre 849 381 nascimentos acompanhados em 58 hospitais de 8 países, no período compreendido entre 1967 e 1981. No Brasil, a prevalência de fendas orofaciais [(FL \pm P) +FP] foi estimada em 0.19 por 1000 nascidos vivos no período compreendido entre 1974-1994, com 74% de FL \pm P e 26% de FP (Loffredo et al., 2001).

Embora as fendas labiais estejam frequentemente associadas às palatinas, estes dois defeitos envolvem processos distintos, ocorridos em diferentes momentos do desenvolvimento embrionário. As fendas labiais são resultantes de falhas na fusão de massas mesenquimais dos processos nasais mediais e maxilares, enquanto as fendas palatinas são originadas na falha de contato e fusão das lâminas palatinas (Carlson, 1994). Diferenças na razão de sexo para FL \pm P (sexo masculino mais afetado do que feminino) e FP (sexo feminino mais afetado) também indicam que estes dois grupos de fendas orofaciais resultam de distintos processos de desenvolvimento (Derijcke et al., 1996; Menegotto & Salzano, 1991a).

A etiologia de fendas orofaciais não sindrômicas permanece incompletamente compreendida, mas atualmente existem evidências de que estes defeitos congênitos tem origem multifatorial, envolvendo tanto fatores genéticos quanto ambientais (Wyszynski & Beaty, 1996).

A exposição materna a drogas (por exemplo, anticonvulsivantes, antieméticos e corticosteróides), assim como o tabagismo e inúmeros outros fatores ambientais têm sido associados com a elevação do risco de ocorrência de fendas orofaciais não sindrômicas na prole (Wyszynski & Beaty, 1996; Park-Wyllie et al., 2000). A possível associação entre a ocorrência de fendas orofaciais e a exposição ao tabagismo e ao etilismo tem sido avaliada em diversos estudos. Com relação à exposição ao fumo, inúmeros autores associam seu uso ao aumento da frequência de prematuros, baixo peso ao nascer, retardo no desenvolvimento fetal, aumento de abortos espontâneos e morte neonatal (Simpson, 1957; Russel, et al., 1968; Hellstrom-Lindhahl & Wordberg, 2002),

todavia mantém-se obscura sua associação com fendas oroafaciais e outros defeitos congênitos (Khoury et al., 1989; Wyszynski & Beaty, 1996; Källén, 1997; Lieff et al., 1999; Lorente et al., 2000). Por sua vez, o etanol é reconhecidamente um importante teratôgeno humano, sendo que a exposição abusiva no período gestacional associa-se a um amplo espectro de malformações conhecida como Síndrome Alcoólica Fetal (Jones & Smith, 1973; Streissguth et al., 1980; Sulik et al., 1988; Munger et al., 1996). Entretanto, existem poucas evidências epidemiológicas da relação causal entre o consumo materno de álcool durante a gestação e a ocorrência de defeitos congênitos, incluindo fendas orofaciais (Khoury et al., 1989; Werler et al., 1990; Wyszynski & Beaty, 1996; Lorente et al., 2000; Natsume et al., 2000; Beaty et al., 2001).

O presente estudo buscou reunir evidências sobre a hipótese de associação entre a exposição ao fumo e álcool durante o primeiro trimestre de gravidez e a elevação do risco de ocorrência de fendas orofaciais. Além disto, foram reunidos dados sobre a história familiar de crianças com defeitos congênitos e consangüinidade e sua associação com este desfecho.

2. MATERIAL E MÉTODO

Os dados foram obtidos a partir de um estudo caso-controle de base hospitalar, conduzido de janeiro de 2000 a março de 2001. Os casos foram diagnosticados no Hospital Municipal Nossa Senhora do Loreto, instituição pública de assistência médica pediátrica no município do Rio de Janeiro (Brasil). Esta instituição dispõe de um Centro de Tratamento de Fissurados Lábio-palatais (CEFIL), com uma equipe multidisciplinar de terapia e preservação do paciente. Foram considerados casos pacientes em primeira consulta e/ou consultas subseqüentes, portadores de fendas orofaciais típicas isoladas, sem indícios de síndromes associadas. Para cada caso foram identificados dois controles, sendo selecionados dentre pacientes internados em decorrência de diferentes nosologias nas enfermarias do mesmo hospital e em outros hospitais públicos (preferencialmente, hospitais gerais ou pediátricos referenciais dentro do município principal das regiões fluminenses de origem dos casos). Foram selecionados como controles crianças com período de internação mínimo de 07 dias. Dentre as principais patologias descritas entre os controles, destacam-se complicações de viroses, como varicela; quadros de meningite e encefalite; quadros carenciais, como desnutrição; desidratação; doenças ortopédicas; patologias dermatológicas queimaduras; recém-natos em maternidades. Entre os casos, não houve recusa em participar do estudo e, entre os controles, a recusa ocorreu em 10,4% dos selecionados. Casos e controles foram pareados segundo sexo, idade da criança (± 2 meses) e região de procedência, sendo que sua idade não ultrapassou 24 meses. Para alcançar o poder estatístico de 80%, erro α de 5% e OR = 1,5 foi estimada uma amostra de 270 casos e 540 controles, sendo entrevistados no total 274 casos e 548 controles.

Após aprovação nos comitês de ética institucionais (segundo a resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde), foi feito um estudo piloto para adequação do instrumento de coleta de dados (questionário), bem como a calibração dos entrevistadores. Os testes de concordância inter-examinadores (Kappa), após a reaplicação de 21 questionários de casos e controles, variou de 0,65 (concordância substancial) até 0,85 e 1,00 (concordância quase perfeita ou perfeita), segundo Lilienfield & Stolley (1994). O instrumento de entrevista segue o padrão elaborado e validado pela IARC (International Agency for Research on Cancer) para coleta de dados relativos a questões ambientais e ocupacionais (Boffetta et al., 1998). Foram coletadas variáveis de identificação e socioeconômicas; dados relativos a consangüinidade e

história familiar de malformação (ECLAMC, 1995); hábitos sociais (incluindo o tabagismo passivo, através do pai, fumo no ambiente doméstico ou de trabalho); contaminação ambiental percebida (uso de inseticidas domésticos e/ou agrícolas), presença de indústrias nas circunvizinhanças; história médica e de uso de medicamentos; dieta e histórico ocupacional materno e paterno. Informações sobre a idade gestacional, peso e comprimento ao nascimento foram coletadas do prontuário médico. A exposição pesquisada referia-se ao período de um ano prévio à gestação e no primeiro trimestre da gravidez em questão.

As medidas de risco (Odds ratio-OR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC) foram calculados na análise de regressão condicional utilizando o programa EGRET (Statistical and Epidemiology Research Corporation, 1995). A análise estratificada de Mantel-Haentzel foi conduzida em algumas situações para avaliar tendência de risco. Foram conduzidas análises distintas para fendas lábio-palatinas (FL \pm P) e fendas palatinas isoladas (FP). As variáveis independentes de interesse neste estudo foram tabagismo e etilismo. Durante as análise uni e bivariada foram avaliadas possibilidade de confundimento, quando a OR por estrato apresentavam variação superior a 20% da OR bruta, bem como a interação, através do qui-quadrado de Wolff. Nas análises de regressão, foram controladas as variáveis **idade materna**, uma vez que a literatura relata aumento da probabilidade de anomalias congênitas associadas ao aumento da idade e **escolaridade**, que apesar de não exibir significativas diferenças entre os casos e controles na maioria dos estratos, apresentava diferença no nível médio de escolaridade, o qual reunia alguns casos de formação na área técnica da saúde. Alguns autores sugerem que ocupações relacionadas à área da saúde exibem comportamento de risco para fendas orofaciais. O critério de modelagem adotado foi o de plausibilidade biológica, utilizando o método enter.

3. RESULTADOS

Características sócio-demográficas de casos e controles

Conforme indicado na Tabela 1, tanto a idade materna quanto paterna na concepção não diferiram entre casos e controles. Quanto à escolaridade dos respondentes (em 92% dos entrevistados era a mãe), não houve diferença estatisticamente significativa entre casos e controles, exceto na frequência de mães com ensino médio completo, respectivamente 19,7% e 11,8% ($p < 0,003$). O ensino fundamental incompleto (1º ciclo, ou seja, até 4 anos de escolaridade) foi predominante em ambos grupo, sendo 50,7% entre casos e 54,8% entre controles.

Comprimento e peso ao nascimento, idade gestacional e tipos de fendas orofaciais

A idade gestacional ao nascimento foi inferior a 37 semanas em 23,2% do total da amostra, variando entre 37 a 42 semanas em 68,1% e sendo superior a 42 semanas em 8,7% restantes. A condição de FL \pm P associou-se a elevação no risco de gestações tanto abaixo do período de 37 semanas quanto superiores a 42 semanas (OR 2,86; IC 95% 1,35-3,03 e OR 5,56; IC 95% 1,54-6,25, respectivamente). Tanto as médias de peso ($p = 0,08$) quanto comprimento ($p = 0,46$) não diferiram entre casos e controles (Tabela 1). No entanto, foi detectada diferença estatisticamente significativa quando a amostra foi estratificada pela variável idade gestacional, sendo que a média de peso entre afetados pré-termo foi de 2908, comparada a 3275 e 3261, respectivamente para crianças nascidas a termo e com idade gestacional acima de 42 semanas ($p < 0,001$). Comportamento similar ocorreu para o peso, que nos prematuros foi de 47,5 e nos demais, 49,7 e 49,7 respectivamente ($p < 0,001$).

A Tabela 2 indica a razão de sexo dos casos analisados, superior a 1 em todos os tipos de fendas, exceto em FP isoladas. A predominância do sexo masculino em todos os padrões de fendas orofaciais e a elevada proporção do sexo feminino no grupo de fendas palatinas é um achado comumente reportado em quase todos os estudos de incidência deste defeito congênito. Os dados sobre a proporção dos diferentes tipos de fendas no presente estudo apontam para uma alta frequência de fendas lábio-palatinas comparadas a fendas palatinas isoladas, e, dentre os casos de fendas labiais, uma

elevada incidência de fendas acometendo o lado esquerdo comparadas àquelas envolvendo o lado direito.

Consangüinidade e história familiar de defeito congênito

A história de anomalias congênitas (qualquer anomalia reportada em ambas famílias, excluindo retardo mental) esteve associada a ocorrência de fendas lábio-palatinas (OR 2,86; IC 95% 1,61-5,00), o que não foi reproduzido entre fendas palatinas (Tabela 3). Por outro lado, a observação de história familiar de fendas orofaciais foi estatisticamente significativa para [(FL ± P) + FP]. A existência de grau de parentesco entre os pais esteve associada à ocorrência de fendas com estimativa de risco (OR) de 3,67 (IC 95% 0,86-6,50) no total de casos analisados, sendo, entretanto, significativa apenas no caso de fendas lábio-palatinas (OR= 3,80; IC 95% 1,27-12,18) (Tabela 3).

Exposição ao fumo e ocorrência de fendas orofaciais

As estimativas de risco para a exposição materna ao fumo durante o ano prévio à gestação índice - ajustada por escolaridade materna, idade e etilismo materno - foi de 1,59 (IC 95% 1,04-2,44) para FL ± P e 0,82 (IC 95% 0,34-1,79) para FP isoladas (Tabela 4). Para a exposição materna durante o primeiro trimestre de gestação, contudo, não houve aumento significativo do risco de desenvolvimento de ambos grupos de fendas orofaciais. A tendência de elevação do risco associada ao tempo de exposição ao fumo foi encontrada para (FL ± P) ($p < 0,03$) e para o conjunto de fendas ($p < 0,02$). Do mesmo modo, detectou-se efeito dose-resposta com relação a quantidade de cigarros consumida ao dia - durante o primeiro trimestre - para as FL ± P ($p < 0,03$) e para o total de casos ($p = 0,033$). O tabagismo materno passivo também foi associado com o grupo de FL ± P (OR 1,39; IC 95% 1,01-1,98) e com o conjunto de fendas (OR 1,48; IC 95% 1,09-2,01), o que não foi reproduzido para o grupo FP (OR 1,67; IC 95% 0,90-3,11). Por outro lado, o tabagismo paterno, tanto no ano prévio quanto no primeiro trimestre da gestação índice, não elevou o risco de ocorrência de fendas orofaciais (Tabela 4).

Exposição ao álcool e a ocorrência de fendas orofaciais

Conforme indicado na Tabela 5, a estimativa de risco para a exposição materna ao álcool no ano anterior à gestação índice - ajustada por escolaridade, idade e tabagismo

maternos - foi de 1,80 (IC 95% 1,40-2,84) para FL \pm P e 3,87 (IC 95% 1,73-8,65) para FP. A exposição ocorrida durante o primeiro trimestre foi também associada a fendas lábio-palatinas (OR 2,08; IC 95% 1,27-3,41) e FP (OR 2,89; IC 95% 1,2-8,30). A categorização do consumo de álcool segundo o tempo de exposição não exibiu associação significativa, exceto para o período superior a 6 anos para o conjunto de fendas analisadas (OR 2,29; IC 95% 1,38-3,79). A estratificação por quantidade média de álcool consumida ao dia, também não demonstrou associação, exceto para consumo superior a 96 g. álcool para o total de fendas analisadas (OR 1,88; IC 95% 1,10-3,20) (Tabela 5). A análise de tendência demonstrou que apenas no total de fendas analisadas houve elevação significativa do risco segundo tempo de duração do hábito e quantidade consumida ao dia.

A proporção de mães que relataram consumo diário de álcool durante o primeiro trimestre (5%) não diferiu entre casos e controles. Entretanto, a exposição diária durante a gestação foi um fator de risco para o desenvolvimento de FL \pm P com OR 2,67 (IC 95% 1,00-7,91) (Tabela 5).

Não foi detectada associação significativa do consumo de álcool pelos pais e a ocorrência de fendas lábio-palatinas no presente estudo.

4. DISCUSSÃO

A razão de sexo (M/F) na população estudada em todos os segmentos analisados foi superior a 1, exceto no caso de FP exclusiva, o que condiz com a literatura (Menegotto & Salzano, 1991a; Derijcke et al., 1996; Tolarová & Cervenka, 1998). Dentre os casos, as FL \pm P (FL \pm P = 75,9%, dos quais 57,3% são FLP) foram aproximadamente três vezes mais freqüentes do que as fendas palatinas isoladas (24,1%), e a proporção de fendas labiais e/ou palatinas unilaterais afetando o lado esquerdo (32,4%) foi superior às fendas envolvendo o lado direito (10,8%). Estas últimas características também são comumente relatadas por diversos autores (Derijcke et al., 1996).

A média da idade materna dentre os casos não diferiu daquela do grupo controle, achado que discorda com alguns outros estudos, que sugerem aumento da freqüência de fendas orofaciais entre as mães com idade superior a 35 anos (Shaw et al., 1991). Contudo, este achado não é consensual (Arce-Gomez et al., 1970; Jensen et al., 1988; Menegotto e Salzano, 1991a; Lorente et al., 2000). A ausência de diferença na idade paterna entre casos e controles também foi descrita em outros estudos (Arce-Gomez et al., 1970; Menegotto & Salzano, 1991 b).

Neste estudo, casos de FL \pm P estiveram associados a idades gestacionais inferiores a 37 semanas, bem como superiores a 42 semanas. Esta aparente tendência a períodos gestacionais extremos dentre os casos é de difícil explicação. Reduções no período gestacional entre casos de FL \pm P também foram descritas por Greene et al. (1964) e Sáxen (1974) que encontraram grande proporção de crianças prematuras nas séries estudadas. Por outro lado, parecem não existir indícios de outros estudos que associem esta malformação com a elevação do período gestacional. Não foram detectadas diferenças entre as médias gerais de peso e comprimento ao nascimento entre casos e controles no presente estudo. Este achado contraria alguns relatos prévios de baixo peso entre casos de FL \pm P, bem como FP comparados a seus controles (Menegotto & Salzano, 1991a; Stool et al., 1992). Nestes estudos, o peso ao nascimento não foi ajustado pela idade gestacional, e uma grande proporção de prematuros foi detectada entre os casos. Desta forma, as crianças pequenas para a idade gestacional poderia refletir a redução deste período, não refletindo uma verdadeira elevação na proporção de crianças de baixo peso. No presente estudo, o fato de não ter sido detectada diferença com relação às médias gerais de peso e comprimento ao nascer,

pode associar-se ao fato dos casos de FL \pm P estarem associados tanto a redução quanto ao aumento do período gestacional, já que a estratificação por esta variável realça estas diferenças.

Admite-se que mães de crianças malformadas têm maior acurácia nas respostas referentes a exposições sofridas do que mães de controles, sendo, portanto, o viés de memória causa de preocupação em qualquer estudo retrospectivo sobre fatores de risco para anomalias congênitas (Leite et al., 2002). Com o intuito de reduzir este viés, alguns estudos têm usado controles portadores de outros tipos de anomalias (controles malformados), como Werler et al. (1990); Källén (1997) e Lieff et al. (1999), ao invés de controles não afetados (saudáveis), como a opção feita nos estudos de Munger et al. (1996) e Lorente et al. (2000). O uso de controles malformados, no entanto, tem sido questionado, porque implica na especificidade da associação - e não na associação propriamente dita - como avaliado por Prieto & Martínez-Frías (1999). Embora não seja abandonada a possibilidade de ocorrência do viés de memória no presente estudo, este parece ser pouco expressivo por duas razões: primeiro, porque os pacientes afetados (casos de fendas não sindrômicas) foram comparados a controles hospitalares, embora não malformados, oriundos da mesma base populacional dos casos. Segundo, contrastando com exposições de curta duração, exposições maternas de longa duração, como tabagismo e etilismo, são menos vulneráveis à influência da memória.

A ocorrência de fendas orofaciais entre parentes de primeiro grau, tanto na família materna quanto paterna, segundo critérios definidos pelo ECLAMC (1995), esteve significativamente associado aos desfechos estudados. Relatos de outras malformações em ambas famílias estiveram associados à ocorrência de FL \pm P mas não a FP. A segregação familiar de casos de fendas orofaciais tem sido relatada em outros estudos (Menegotto & Salzano, 1991b; Derijcke et al., 1996; Natsume et al., 2000), bem como a elevação em dez vezes do risco de ocorrência em irmãos de casos comparados aos de controles, como descrito recentemente por Beaty et al., (2001). Da mesma forma, os dados apresentados também exibiram associação significativa entre a consangüinidade e a ocorrência de FL \pm P. A associação entre a consangüinidade e fendas orofaciais também foi descrita entre os franceses (Stoll, 1992) e os iranianos (Rajabian & Sherkat, 2000). Contrastando com estes achados, no entanto, estão os estudos de Arce-Gomez et al. (1970) conduzido no Brasil e Marazita et al. (1986), analisando casos na Dinamarca, Inglaterra e China. Os dados referentes à associação de fendas orofaciais e história familiar deste grupo de malformações, bem como a consangüinidade, vistos no presente estudo, apóiam a teoria de que fatores genéticos estão envolvidos na etiologia destes

defeitos congênitos. Deve-se levar em consideração, no entanto, que as fendas orofaciais têm complexa e heterogênea etiologia, na qual tanto fatores genéticos quanto ambientais estão associados (modelo de herança multifatorial).

A exposição ao tabaco durante a gestação está associada a inúmeros desfechos adversos, incluindo abortos espontâneos, implantação placentária anormal e baixo peso ao nascer (Werler et al., 1990, Wyszynski & Beaty, 1996). Sua associação com malformações congênitas, no entanto, é controversa, sendo que somente dois tipos de defeitos não foram definitivamente excluídos desta associação, ou seja, lábio leporino com ou sem palato fendido e redução transversal terminal de membros (Castilla et al., 1996).

Uma significativa associação entre FL \pm P e o tabagismo materno no ano prévio à gestação foi encontrada neste estudo (OR = 1,59). Da mesma forma, foi detectada elevação de risco para este grupo de malformações com a exposição durante o primeiro trimestre, embora a estimativa de risco não tenha alcançado significância estatística. (OR 1,42; IC 95% 0,90-2,23). O efeito dose-resposta relativo ao tempo de exposição e quantidade de cigarros consumida por dia foi detectada para o conjunto de FL \pm P, sendo estes achados comparáveis com os da literatura.

Wyszynski & Beaty (1996), revisaram a literatura referente a associação entre a exposição materna ao tabagismo e fendas orofaciais não sindrômicas até 1995 e publicaram uma meta-análise sobre este tema em 1997 (Wyszynski et al., 1997). Dos onze estudos incluídos na meta-análise, uma significativa associação foi encontrada em aproximadamente metade dos estudos (ou seja, em 5 deles, sendo 4 referentes a FL \pm P e 1 sobre FP isoladas). As medidas de risco destas associações variaram entre 1,1 e 2,73 e de 0,7 a 2,39, respectivamente, e inúmeros estudos não alcançaram poder estatístico para detecção desta magnitude devido ao tamanho da amostra. A estimativa de risco geral da meta-análise foi de 1,29 (IC 95% 1,18-1,42) para FL \pm P e 1,32 (IC 95% 1,09-1,60) para FP (Wyszynski et al., 1997). Um pequeno número de estudos mais recentes têm reproduzido estimativas semelhantes. Em 1997, em um estudo sueco conduzido por Källén (1997) detectou-se uma fraca porém significativa associação entre o tabagismo materno durante a gestação e a ocorrência de FL \pm P (OR 1,16; IC 95 % 1,02 - 1,32) e FP (OR 1,29; IC 95 % 1,08 - 1,54). Um estudo caso-controle conduzido por Lieff et al., (1999), usando controles malformados, não encontraram esta associação. No entanto, foi verificado um significativo efeito dose-resposta para o tabagismo materno entre as crianças portadoras de FL \pm P associadas a outros defeitos. Lorente et al. (2000) relataram aumento na estimativa de risco (OR 1,79 ; IC 95 % 1,07-3,04) para todos os

casos de FL \pm P associadas a outras malformações, achado não reproduzido para os casos isolados de FL \pm P e FP, na análise da exposição ao tabagismo materno durante o primeiro trimestre de gravidez.

Um caso-controle de base populacional conduzido por van Rooij et al. (2001) não detectou esta associação entre portadores de fendas orofaciais não sindrômicas (OR 1,10; I.C. 95 % 0,62-2,20). Da mesma forma, Beaty et al. (2001) não encontraram associação significativa (FL \pm P : OR 1,04; IC 95 % 0,44-2,43; FP: OR 1,05; IC 95 % 0,23-2,92). Por outro lado, Spilson et al. (2001) relataram que a exposição ao tabaco durante a gestação elevou significativamente o risco entre mães de casos não sindrômicos de FL \pm P do que entre seus controles (OR 1,43; IC 95 % 1,25-1,64).

Desta forma, os achados prévios, bem como os dados apresentados no presente estudo, sugerem que o tabagismo materno no período prévio à gestação, bem como a exposição ao tabaco por mais de dez anos podem influenciar na elevação de risco de ocorrência de fendas lábio-palatinas não sindrômicas, embora a magnitude desta associação pareça ser relativamente fraca.

Recentemente, sugere-se que o risco de ocorrência de fendas não sindrômicas seja influenciado por mecanismos de interação genética-ambiental e que a susceptibilidade de embriões ao tabagismo materno dependeria de seu padrão genético. Embora plausível, esta hipótese está distante de ser convincentemente demonstrada na literatura. Hwang et al. (1995) relataram que crianças portadoras de um alelo C2 raro, uma vez expostas no período pré-natal ao tabagismo, exibiram uma significativa elevação do risco com efeito dose-resposta. Romiti et al. (1999) comentaram que em suas análises o tabaco e o álcool influenciaram independentemente na ocorrência de [(FL \pm P)+ FP] , porém de forma mais expressiva pela interação destas exposições com alelos variantes do TGF β 3 (fumo) e MSX1 (álcool). Mitchell et al. (2001), contudo, não encontraram evidências de interação genética de dois *loci* (MSX1 e TGFB3) e a exposição ao tabaco durante o primeiro trimestre da gestação. Dois outros estudos caso-controle também não reuniram evidências de interação entre tabagismo durante a gestação e o polimorfismo de enzimas de biotransformação (microsomal epoxide hydrolase, EPHX1, glutathione S-transferase, GSTMI e CYP1A1) relacionados com a ocorrência de fendas (van Rooij et al., 2001; Hartsfield et al., 2001).

Os dados apresentados neste estudo indicam que o tabagismo passivo durante a gestação dentre mães não fumantes resultou em discreta elevação do risco de desenvolvimento de FL \pm P (OR 1,42; IC 95% 0,44-2,43). Este resultado diverge dos relatos de Beaty et al. (2001) que não identificaram associação do tabagismo materno

passivo com a manifestação deste grupo de defeitos congênitos. Relatos prévios de Shaw et al. (1996) demonstraram não existir associação do tabagismo passivo com a ocorrência de fendas entre não fumantes, mas, por outro lado, associava-se com elevação significativa de risco para FL \pm P (OR 2,00; IC 95 % 1,20-3,40), entre mães tabagistas, achado não reproduzido para FP (OR 1,60; IC 95% 0,71-3,40).

Os achados referentes a inexistência de associação entre o tabagismo paterno e a ocorrência de fendas lábio-palatinas, tanto no ano prévio quanto no primeiro trimestre da gestação, são concordantes com os relatos de Shaw et al. (1996).

Os relatos prévios sobre a possível associação entre o etilismo materno durante a gestação e o risco de desenvolvimento de fendas orofaciais tem sido demonstrados de forma inconsistente. Khoury et al. (1989) não encontraram associação entre o etilismo materno e FL \pm P (OR 1,07; IC 95 % 0,81-1,40), sendo notado inclusive um efeito protetor para a ocorrência de FP (OR 0,66; IC 95% 0,44-0,99). Werler et al. (1990) também não detectaram aumento significativo entre crianças de mães com consumo superior a 5 doses ao dia. Lorente et al. (2000) identificaram aumento da magnitude de risco entre casos isolados de FP (OR 2,99; IC 95 % 1,38-6,45), não reproduzindo este achado entre casos de FL \pm P. Esta medida de risco para FP não exibiu, no entanto, efeito dose-resposta, já que esta associação foi percebida entre usuárias que consumiam menos de 70 g de álcool ao dia, mas não entre aquelas de consumo superior. Natsume et al. (2000) encontraram entre mães de pacientes portadores de fendas lábio-palatinas tendência de consumo de álcool inferior a 1 unidade por semana. Beaty et al. (2001) também alcançaram resultados que sugerem efeito protetor do consumo de álcool durante a gestação para FL \pm P (OR 0,40; IC 95 % 0,21-0,76), mas este não foi o comportamento para FP (OR 0,53; IC 95 % 0,23-1,20). Spilson et al. (2001), por outro lado, identificaram que o etilismo materno durante a gestação foi ligeiramente mais freqüente dentre casos de portadores de fendas orofaciais do que entre seus controles.

Contrastando com a maioria dos relatos anteriormente descritos, os achados do estudo apresentado sugerem que o risco de desenvolvimento de FL \pm P e FP aumenta com o consumo materno de álcool durante o primeiro trimestre, com estimativas de risco (ajustadas por idade materna, escolaridade e tabagismo) de 2,08 (IC 95 % 1,27-3,41) e 2,89 (IC 95 % 1,25-8,30), respectivamente. Para o conjunto de fendas [(FL \pm P) + FP] a estratificação por tempo de exposição e quantidade média de álcool consumida exibiu tendência de elevação do risco proporcional ($p < 0,02$). Este mesmo fenômeno foi detectado por Munger et al. (1996) para FL \pm P ($p < 0,007$). Os dados do presente estudo

indicam que a redução da escolaridade associa-se ao aumento do consumo de álcool ($p < 0,04$).

Concluindo, os dados apresentados reúnem evidências de forte associação entre a ocorrência de fendas orofaciais e a história familiar de malformações e consangüinidade e, com menor magnitude, com a exposição ao tabagismo e etilismo no primeiro trimestre de gestação.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARCE-GOMEZ, B.; AZEVEDO, M.C. & CHAUTARD, E. A ., 1970. A genetic study on palatolabial defects. *Human Heredity* , 20:580-9.
- BEATY, T. H.; WANG, H.; HETMANSKI, J.B.; FAN, Y.T.; ZEIGER, J.S.; LIANG, K.Y.; CHIN, Y.F.; VANDERKOLK, C.A.; SCIFERT, K.L.; WULFSBERG, E. A.; RAUMOND, G.; PONNY, J.R. & MACINTOSH, I., 2001. A case-control study of nonsyndromic oral clefts in Maryland. *Annals of Epidemiology*, 11:434-42.
- BOFFETTA, P.; BRENNANN, P. & HERERRO, R., 1998. *Occupational questionnaire. Research protocol " Viruses, environment and cancer of the oral cavity and the larynx in Mercosul Countries"*. IARC/WHO.
- CARLSON, B. M., 1994. Human embriology and developmental biology. pp. 293-4. St. Louis: Mosby-Year Book Inc.
- CASTILLA, E.; CAMELO-LOPEZ, J.S.; PAZ, J.A.E. & ORIOLI, I.M.,1996. *Prevenção primaria de los defectos congénitos*. pp.71-93. Rio de Janeiro: FIOCRUZ.
- DERIJCKE, A .; EERENS, A . & CARELS, C., 1996. The incidence of oral clefts: a review. *Britsh Journal Oral and Maxillofacial Surgery*, 34:488-493.
- ECLAMC (Estudio Colaboativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas), 1995. *Manual Operacional*. Rio de Janeiro (ECLAMC).
- GREENE, J. C.; VERMILLION, J. R.; HAY, S. ; GIBBENS, S. E. & KIRSCHBAUM, S., 1964. Epidemiological study of cleft lip and palate in four states. *Journal of the American Dental Association*, 68:387-404.
- HARTSFIELD, J.K.; HICKMAN, T.A .; EVERETT, E.T.; SHAW, G.M.; LAMMER, E.J. & FINNELL, R.A., 2001. Analysis of the EPHX1 113 polymorphism and GSTM1 homozygous null polymorphism and oral clefting associated with maternal smoking. *American Journal of Medical Genetics*, 102:21-24.
- HELLSTROM-LINDAHL, E. & WORDBERG, A ., 2002. Smoking during pregnancy: a way to transfer the addiction to the next generation? *Respiration*, 69:289-93
- HWANG, S.J.; BEATY, T.H.; PANNY, S.R.; STREET, N.A.; JOSEPH, M.J.; GORDON, S.; MCINTOSH, I. & FRANCOMANO, C. A., 1995. Association study of transforming growth factor alpha (TGF alpha) TaqI polymorfism and oral clefts: indication of gene-environmental interaction in a population-based sample of infants with birth defects. *American Journal of Epidemiology*, 141:629-36.

- JENSEN, B. L.; KREIBORG, S.; DAHL, E. & FOGH-ANDERSEN, P., 1988. Cleft lip and palate in Denmark, 1976-1981: epidemiology, variability and early somatic development. *Cleft Palate And Craniofacial Journal*, 25:258-269.
- JONES, K.L. & SMITH, D.W., 1973. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early pregnancy. *Lancet*, 2:989.
- KÄLLÉN, K., 1997. Maternal Smoking and Orofacial Clefts. *Cleft Palate of Craniofacial Journal*, 34:11-16.
- KHOURY, M.J.; JAMES, L.M.; FLANDERS, D. & ERICKSON, J.D., 1992. Interpretation of recurring weak associations obtained from epidemiologic studies of suspected human teratogens. *Teratology*, 46:69-77.
- LEITE, I.C.G.; PAUMGARTTEN, F. J. R. & KOIFMAN, S. 2002. Chemical exposure during pregnancy and oral clefts in the newborn. *Cadernos de Saúde Pública*, 18:17-31.
- LIEFF, S.; OLSHAN, A.F.; WERLER, M.; STRAUSS, R.P.; SMITH, J. & MITCHELL, A., 1999. Maternal Cigarette Smoking during Pregnancy and Risk of Oral Clefts in Newborns. *American Journal of Epidemiology*, 150:683-94.
- LILIENFIELD, D. E & STOLLEY, P.D., 1994. *Foundations of Epidemiology*, 3^a ed, Oxford University Press, pp. 123-125.
- LOFFREDO, L.C.M.; FREITAS, J.A .S. & GRIGOLLI, A . A . G., 2001. Prevalência de fissuras orais de 1975 a 1994 no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, 35:571-6.
- LORENTE, C.; CORDIER, S.; GOUJARD, J.; AYMÉ, S.; BIANCHI, F.; CALZOLARI, E.; DE WALLE, H.E. & KNILL-JONES, R., 2000. Tobacco and alcohol use during pregnancy and risk of oral clefts. Occupational Exposure and Congenital Malformation Working Group. *American Journal of Public Health*, 90:415-9.
- MARAZITA, M.L.; SPENCE, M.A .& MELNINK, M., 1986. Major gene determination of liability to cleft lip with or without palate: a multiracial view. *Journal of Craniofacial Genetics and Developmental Biology*, 2:89-97.
- MENEGOTTO B. G. & SALZANO, F. M., 1991 a. Epidemiology of oral clefts in a large South America sample. *Cleft Palate Craniofacial Journal*, 28:373-377.
- MENEGOTTO, B.G. ; SALZANO, F.M., 1991 b. Clustering of malformations in the families of South American oral clefts neonates. *Journal of Medical Genetics*, 28:191-113.
- MITCHELL, L., 1996. Transforming growth factor α locus and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: a reappraisal. *Genetic Epidemiology*, 14:231-240.

- MUNGER, R. G.; ROMITI, P. A. ; DAACK-HIRSCH, S.; BURNS, T. L.; MURRAY, K. C.; NATSUME, N.; KAWAI, T.; OGI, W. & YOSHIDA, W., 1996. Maternal alcohol use in relation to selected birth defects. *American Journal of Epidemiology*, 134:691-8.
- NATSUME, N.; KAWAI, T.; OGI, N. & YOSHIDA, W., 2000. Maternal alcohol use in relation to selected birth defects. *American Journal of Epidemiology*, 38:23-5
- PARK-WYLLIE, L.; MAZZOTTA, P.; PASTUSZAK, A.; MORETTI, M.E.; BEIQUE, L.; HUNNISETT, L.; FRIESEN, M.H.; JACOBSON, S.; KASASMOVIC, S.; CHAIG, D.; DIAV-CITRIN, O.; CHITAYAT, D.; NULMAN, I.; EINARSON, T.R. & KOREN, G., 2000. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids, prospective cohort and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*, 62:385-92.
- PRIETO, L. & MARTÍNEZ-FRÍAS, M.L., 1999. Case-control studies using only malformed infants: are we interpreting the results correctly? *Teratology*, 60:1-2
- RAJABIAN, MH; SHERKAT, M, 2000. An epidemiological study of oral clefts in Iran: analysis of 1669 cases. *Cleft Palate Craniofacial Journal*, 37:191-6.
- ROMITI, P.A.; LIDRAL, A.C.; MUNGER, R.G.; DAACK-HIRSCH,S.; BURNS, T.L. & MURRAY, J.C., 1999. Candidate genes for nonsyndromic cleft lip and palate: and maternal cigarette smoking and alcohol consumption: evaluation of genotype-environmental interactions from a population-based case-control study of orofacial clefts. *Teratology*, 59:39-50.
- RUSSEL, C. S.; TAYLOR, R. & LAW, C. E. , 1968. Smoking in pregnancy, maternal blood pressure, pregnancy outcome, baby weight and growth, and other related factors: a prospective study. *British Journal of Preventive and Social Medicine*, 22:119-126.
- SAXÉN, I., 1974. Cleft lip and palate in Finland: parental histories, course of pregnancy and selected environmental factors. *International Journal of Epidemiology*, 3:263-70.
- SHAW, G. M.; CROEN, L. A . & CURRY, C. J. , 1991. Isolated oral cleft malformations: association with maternal and infant characteristics in a California population. *Teratology*, 43:222-228.
- SHAW, G.; WASSERMAN, C.R.; O'MALLEY, C.D.; LAMMER, W.J. & FINNELL, R.H., 1996. Orofacial clefts, parental cigarette smoking, and transforming growth factor- α gene variants. *American Journal of Human Genetics*. 58:551-561.

- SIMPSON, W. J. , 1957. A preliminary report on cigarette smoking and the incidence of prematurity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 73:808-815.
- SPILSON, S.V.; KIM, H.J.E. & CHUNG, K.C., 2001. Association between maternal diabetes mellitus and newborn oral clefts. *Annals of Plastic Surgery* , 47:477-481.
- STOLL, C.; ALEMBIK, Y.; DOTT, B. & ROTH, M.P., 1992. Epidemiological and genetic study in 207 cases of oral clefts in Alsace, north-eastern France. *Journal of Medical Genetics*, 58:551-61.
- STREISSGUTH, A .P.; LANDESMAN-DWYER, S.; MARTIN, J.C. & SMITH, D.W., 1980. Teratogenic effects of alcohol in human and laboratory animal. *Science*, 209:353-61.
- SULIK, K. K.; COOK, C. S. & WEBSTER, W. S., 1988. Teratogens and craniofacial malformations: relationships to cell death. *Development*, suppl 103:213-232.
- TOLAROVÁ, M. M. & CERVENKA, J.,1998. Classification and birth prevalence of orofacial clefts. *American Journal of Medical Genetics*, 75:126-37.
- WERLER, M. M.; LAMMER, E. J.; ROSEMBERG, L. & MITCHELL, A. A., 1990. Maternal cigarette smoking during pregnancy in relation to oral clefts. *American Journal of Epidemiology*, 132:926-32.
- WYSZYNSKI , D. F.; DUFFY, D.L. & BEATY, T.H. , 1997. Maternal cigarette smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Cleft Palate and Craniofacial Journal*, 34:206-210.
- WYSZYNSKI, D. F. & BEATY, T.H., 1996. Review of the role of potential teratogens in the origin of human nonsyndromic oral clefts. *Teratology*, 53:309-17.
- van ROOIJ, I. A .; WEGERIF, M.J.; ROELOFS, H.M., 2001. Smoking, genetic polymorphisms in biotransformation enzymes, and nonsyndromic oral clefting: a gene environment interaction. *Epidemiology*, 12:502-7.

Tabela 1 – Características gerais de casos de fendas orofaciais não sindrômicas (N=274) e seus controles (N=548): idade materna/paterna ao nascimento, idade da criança na entrevista, idade gestacional, peso e comprimento ao nascimento

	Controles	FL ± P	FP	[(FL ± P)+ FP]
Média de idade materna (anos completos)	25 ± 6,66	25 ± 6,59	25 ± 6,37	25 ± 6,28
Média de idade paterna (anos completos)	28 ± 8,11	28 ± 7,88	29 ± 8,80	28 ± 8,78
Idade média do afetado (meses)	7,8 ± 7,1	7,9 ± 7,2	7,2 ± 6,7	7,7 ± 7,1
Idade gestacional em semanas (%)				
< 37 semanas	20,1%	23%	23,7%	29,2%
entre 37 e 42 semanas	73,9%	68,5%	67,2%	56,6%
> 42 semanas	6,0%	8,6%	9,1%	14,2%
Peso do afetado ao nascer (g)				
média geral	3085 ± 642	3163 ± 620	3170 ± 595	3112 ± 555
< 37 semanas	2683 ± 720	2722 ± 715	2565 ± 729	2908 ± 500
entre 37 e 42 semanas	3222 ± 513	3242 ± 531	3218 ± 437	3275 ± 616
>42 semanas	3293 ± 529	3389 ± 529	3004 ± 560	3261 ± 453
Comprimento do afetado ao nascer (cm)				
média geral	49,2 ± 4,07	49,3 ± 3,43	49,1 ± 4,65	49,3 ± 3,06
< 37 semanas	47,5 ± 3,65	47,8 ± 3,80	46,8 ± 4,37	47,5 ± 3,96
entre 37 e 42 semanas	47,5 ± 3,96	49,6 ± 3,26	49,2 ± 4,69	49,5 ± 2,65
> 42 semanas	50,2 ± 2,88	50,4 ± 2,52	49,3 ± 3,81	49,7 ± 2,42

FL ± P = fendas labiais com ou sem envolvimento palatino; FP = fendas palatinas isoladas; [(FL ± P)+ FP] = todos os casos de fendas orofaciais não sindrômicas

Tabela 2 – Proporções dos diferentes tipos de fendas orofaciais na amostra analisada
(N=274)

Características das fendas	FL direita	FL esquerda	FL bilateral	FL + P direita	FL + P esquerda	FL + P bilateral	FP
% dos casos ⁼	7,3	9,9	1,5	13,5	22,5	21,2	24,1
razão de sexo (M/F)	1,86	2,0	3,0	2,08	1,14	1,9	0,61

FL = fendas labiais; FL + P = fendas labiais com envolvimento palatino; FP = fendas palatinas isoladas

M = sexo masculino

F = sexo feminino

⁼ 100% = 274

Tabela 3 – Odds ratio para história de anomalia congênita na família (AC) e consangüinidade em associação com fendas orofaciais (FO)

	Número (N) ^a			Odds ratio (IC 95%)		
	FL ± P	FP	Controles	FL ± P	FP	FO ^b
História de AC						
Sem AC na família ^c	103	43	210	1,00 ---	1,00 ---	1,00 ---
FO na família paterna ^c	33	8	9	16,0 (5,64-69,23)	6,64 (1,48-33,75)	14,01 (6,32-32,01)
FO na família materna ^c	26	5	27	5,00 (2,31-10,99)	12,44 (1,33-294,87)	5,96 (3,03-11,84)
AC em ambas famílias ^c	42	9	77	2,86 (1,61-5,00)	1,06 (0,41-2,70)	2,04 (1,33-11,84)
Relato de parentesco entre os pais ^d						
Ausente	198	65	531	1,00 ---	1,00 ---	1,00 ---
Presente	10	1	10	3,80 (1,27-12,18)	0,50 (0,02-3,98)	3,67 (0,86-6,35)

^a excluídas respostas indeterminadas;

^b FO = total de fendas [(FL ± P) + FP]; FL ± P = fendas labiais com ou sem envolvimento palatino; FP = fendas palatinas isoladas

^c AC = anomalias congênicas, excetuando relatos de retardo mental

^d considerando-se parentes próximos ou de primeiro grau como definido pelo ECLAMC (Estudo Colaborativo Latinoamericano de Malformações Congênicas) parente com laços de sangue como primos de primeiro grau, tio/sobrinho, tia/sobrinha

Tabela 4 – Odds ratio ajustada relativa a exposição ao tabagismo (ano prévio à gestação índice e 1º trimestre de gestação) em associação com fendas orofaciais (FO)

	Casos N (%) ^a	Controles N (%) ^a	FL ± P	Odds ratio [∞] FP	(IC 95%) ^b FO ^c
Hábito de tabagismo materno					
não tabagista	206 (75,2)	453 (82,2)	1,00 ---	1,00 ---	1,00 ---
tabagista ano prévio à gestação índice	68 (24,8)	98 (17,8)	1,59 (1,04-2,44)	0,82 (0,34-1,79)	1,28 (0,87-1,97)
tabagista no 1º trimestre	51 (18,6)	88 (16,1)	1,42 (0,90-2,23)	0,46 (0,18-1,17)	1,10 (0,73-1,67)
Duração da exposição					
< ou = a 10 anos	44 (64,7)	63 (64,3)	0,49 (0,13-1,80)	0,39 (0,02-5,12)	0,43 (0,14-1,33)
> 10 anos	24 (35,3)	35 (35,7)	2,12 (1,18-3,80)	0,47 (0,10-1,84)	1,70 (0,97-2,97)
teste de significância			p<0,03	ns	p<0,02
Número de cigarros/dia^d					
< ou = a 10	31 (60,8)	55 (62,5)	0,40 (0,12-1,29)	0,49 (0,43-4,36)	0,40 (0,14-1,12)
> que 10	20 (39,2)	33 (37,5)	1,73 (0,92-3,20)	0,45 (0,05-1,60)	1,31 (0,70-2,44)
teste de significância			p<0,03	ns	p=0,033
Tabagismo materno passivo ^{e,f}	166 (60,6)	281 (51)	1,39 (1,01-1,98)	1,67 (0,90-3,11)	1,48 (1,09-2,01)
Tabagismo paterno					
ano prévio à gestação índice	68 (24,9)	183 (23,2)	1,27 (0,87-1,85)	0,56 (0,24-1,25)	1,27 (0,80-1,56)
1º trimestre	59 (21,6)	118 (21,4)	1,15 (0,78-1,71)	0,56 (0,22-1,24)	1,01 (0,70-1,47)

[∞] OR calculada tendo como referência a ausência do fator de risco

^a excluídas respostas indeterminadas

^b ajustado por escolaridade, idade e etilismo maternos

^c FO = total de fendas; [(FL ± P) + FP]; FL ± P = fendas labiais com ou sem envolvimento palatino; FP = fendas palatinas isoladas

^d tabagismo durante o primeiro trimestre de gestação

^e reportado como tabagismo no ambiente doméstico e/ou ocupacional

^f dados relativos a não fumantes

Tabela 5 – Odds ratio ajustada relativa ao etilismo materno/paterno (ano prévio à gestação índice e 1º trimestre de gestação) em associação com fendas orofaciais (FO) ^a

	Casos N (%) ^a	Controles N (%) ^a	FL ± P	Odds ratio [∞] (IC 95%) ^b FP	(IC 95%) ^b FO ^c
Etilismo materno					
não etilista	201 (73,4)	470 (85,3)	1,00 ---	1,00 ---	1,00 ---
etilista					
ano prévio à gestação índice	73 (26,6)	81 (14,7)	1,80 (1,40-2,84)	3,87 (1,73-8,65)	2,09 (1,42-3,09)
1º trimestre	51 (18,7)	53 (9,6)	2,08 (1,27-3,41)	2,89 (1,25-8,30)	2,16 (1,39-3,35)
Duração da exposição (anos)					
< ou = a 6 anos	9 (13,1)	6 (7,6)	1,24 (0,32-4,06)	0,51 (0,05-4,79)	0,97 (0,92-1,03)
6 anos	64 (86,9)	75 (92,4)	1,65 (0,37-7,58)	2,24 (0,67-7,38)	2,29 (1,38-3,79)
teste de significância			ns	ns	p=0,05
Quantidade g álcool / dia					
< ou = a 96g	8 (16,1)	4 (7,6)	1,03 (0,32-3,37)	1,28 (0,21-7,71)	0,95 (0,89-1,02)
> 96g	43 (83,9)	49 (92,4)	2,05 (0,98-4,28)	2,01 (0,71-5,49)	1,88 (1,10-3,20)
teste de significância			ns	ns	p=0,05
Frequência de consumo ocasional versus diário	(95,7 x 4,3)	(95,0 x 5,0)	2,67 (1,00-7,91)	1,40 (0,33-5,84)	1,18 (0,21-7,14)
Etilismo paterno					
não etilista versus etilista	(47,4 x 52,6)	(50,1 x 49,9)	1,05 (0,74-1,46)	1,41 (0,77-1,32)	1,11 (0,82-1,51)

[∞] OR calculada tendo como referência a ausência do fator de risco

^a excluídas respostas indeterminadas

^b ajustado por escolaridade, idade e tabagismo maternos

^c FO = fendas orofaciais; [(FL ± P) + FP] = total de fendas; FL ± P = fendas labiais com ou sem envolvimento palatino, FP = fendas palatinas isoladas

ARTIGO 3

FENDAS OROFACIAIS NO RECÉM-NASCIDO E O USO DE MEDICAMENTOS E CONDIÇÕES DE SAÚDE MATERNA: ESTUDO CASO-CONTROLE NO RIO DE JANEIRO, BRASIL – PARTE II

Título: Fendas orofaciais no recém-nascido e o uso de medicamentos e condições de saúde materna: estudo caso-controlado no Rio de Janeiro, Brasil - parte II -

Title: Oral clefts in the newborn and medical intakes and maternal health conditions: a case-control study at Rio de Janeiro, Brazil - part II-

Autores: Isabel Cristina Gonçalves Leite
Francisco José Roma Paumgarten
Sérgio Koifman

Palavras-chave: caso-controlado; fendas orofaciais; gravidez; medicamentos

Resumo: num estudo caso-controlado foram entrevistados responsáveis por 274 portadores de fendas lábio-palatinas e 548 controles hospitalares (jan/00-mar/01), com o objetivo de avaliar a associação deste grupo de malformações e determinadas condições de saúde materna. Foram reunidas informações gerais do grupo, bem como dados sobre a história médica da mãe, história reprodutiva prévia e uso de medicamentos, referente ao ano prévio à gestação índice e durante o primeiro trimestre. A análise de regressão condicional exibiu OR 8,01 (IC 2,23-28,81) para o relato de malformações maternas; OR 2,77 (IC 1,50-5,10) para infecções ginecológicas; OR 7,11 (IC 2,57-19,75) para distúrbios neurológicos (alterações encefalomiográficas e/ou quadros convulsivos); OR 7,57 (IC 2,46-23,32) para viroses (resfriados comuns, por exemplo). Dentre os aspectos da história reprodutiva, nenhuma condição foi estatisticamente significativa, no entanto, abortos espontâneos prévios (OR 1,42; IC 0,95-2,13) e natimortos (OR 2,22; IC 0,88-5,65) foram situações que exibiram maior magnitude de risco. Além do uso de anticonvulsivantes (OR 20,00; IC 3,36-437,97), outros grupos de medicamentos atuaram como fatores de risco, como analgésicos (OR 1,45; IC 1,08-1,95); antibióticos (OR 2,43; IC 1,33-4,57); antifúngicos (OR 9,00; IC 2,14-61,12) e chás (OR 4,09; IC 2,23-7,77). O grupo de vitaminas, tanto para FL \pm P quanto FP, sugere ser um fator de proteção no primeiro trimestre, embora não significativo (OR 0,87; IC 0,64-1,89 e OR 0,89; IC 0,50-1,59, respectivamente). Ao lado de exposições já extensamente descritas na literatura, como aquela relativa ao uso de anticonvulsivantes, outras tantas foram identificadas. Embora possam ter sofrido a influência de fatores de confundimento e viés de memória, que podem afetar os resultados deste estudo, devem ser avaliadas e servirem de subsídio para estudos mais específicos.

Abstract: in a case-control study they were interviewed responsible for 274 carriers of oral clefts and 548 hospital controls (jan/00-mar/01), with the objective of evaluating the association of this malformation group and certain conditions of maternal health. General information of the group were gathered, as well as data on the mother's medical history, previous reproductive history and use of medications, regarding the previous year to the gestation index and during the first quarter. The analysis of conditional regression exhibited OR 8.01 (CI 2.23-28.81) for the report of maternal malformations; OR 2.77 (CI 1.50-5.10) for gynecological infections; OR 7.11 (CI 2.57-19.75) for neurological disturbances (encefalomiographics alterations and/or convulsive disease); OR 7.57 (CI 2.46-23.32) for viroses (common colds, i.e.). Among reproductive history aspects, no condition was statistically significant, however, previous spontaneous abortions (OR 1.42; CI 0.95-2.13) and stillborn (OR 2.22; CI 0.88-5.65) the situations that exhibited larger risk were. Besides the anticonvulsivants use (OR 20.00; CI 3.36-437.97), other groups of medications acted as risk factors as analgesic (OR 1.45; CI 1.08-1.95); antibiotics (OR 2.43; CI 1.33-4.57); antifungicals (OR 9.00; CI 2.14-61.12) and teas (OR 4.09; IC 2.23-7.77). The group of vitamins, so much for CL \pm P as CP, suggested a protection effect in the first trimester of pregnancy, although not significant (OR 0.87; CI 0.64-1.89 and OR 0.89; CI 0.50-1.59, respectively). Besides exposures already widely described in the literature, as that relative one to the anticonvulsivants use, other so much ones were identified. Although they can have suffered the influence of confounding factors and memory bias that can affect the results of these studies, they should be evaluated and they serve as subsidy for more specific studies.

Keywords: case-control; drugs; pregnancy ; oral clefts

1. INTRODUÇÃO

Um importante campo de estudos surge no interesse em reconhecer os efeitos da exposição a agentes químicos e potenciais perturbações na reprodução humana e do desenvolvimento fetal (Barlow et al., 1999). Algumas malformações congênitas estão comprovadamente associadas ao uso de medicamentos em um período gestacional precoce, como é o caso da redução de membros (dentre outros defeitos) causados pelo uso da talidomida e a associação das fendas orofaciais e o uso de drogas anticonvulsivantes (Mc Bride, 1961; Janerich et al., 1974; Hanson & Smith, 1975; Hill et al., 1988). Contudo, a ação teratogênica de outras drogas mais comumente usadas é controversa. Estatísticas norte-americanas estimam que cerca de metade das gestações não são planejadas (Dolovich et al., 1998) e, portanto, muitas mulheres expõem inadvertidamente seus fetos a ação de medicamentos. Assim, a falta de controle na venda destas drogas, a prática da automedicação e a recomendação de uso por parte de comerciantes, aliados à falta de programas efetivos de planejamento familiar contribuem na elevação deste risco (Castilla et al., 1996).

Embora as fendas orofaciais sejam uma das malformações congênitas mais frequentes e tenham sido descritas pela primeira vez há quase dois séculos, sua etiologia não encontra-se claramente estabelecida (Gordon & Shy, 1981). Dentre outros fatores ambientais, a exposição a medicamentos parece ter importante ação no mecanismo que interfere no desenvolvimento embriológico, resultando na falha parcial de fusão dos processos nasais médios e outras anormalidades de desenvolvimento (Sulik et al., 1988; Poswillo, 1988).

O objetivo do presente artigo é avaliar se a exposição a diferentes grupos medicamentosos no período de um ano prévio à gestação ou durante seu primeiro trimestre associa-se ao aumento da frequência de fendas orofaciais típicas. Também serão discutidas condições médicas das mães, representadas por doenças conhecidas e/ou tratadas no mesmo período, bem como sua história reprodutiva.

2. METODOLOGIA

Os critério de seleção dos sujeitos e a metodologia aplicada estão descritos em outro estudo (Leite et al., parte I, não publicado). Os dados foram obtidos a partir de um estudo caso-controle de base hospitalar, conduzido no período de janeiro de 2000 a março de 2001. Os casos foram contactados num hospital pediátrico público no município do Rio de Janeiro (Brasil). Esta instituição dispõe de um Centro de Tratamento de Fissurados Lábio-palatais, com uma equipe multidisciplinar de acompanhamento do paciente. Foram considerados casos pacientes em primeira consulta e/ou consultas subseqüentes, portadores de fendas orofaciais típicas isoladas, sem indícios de síndromes associadas. Para cada caso foram identificados dois controles sendo selecionados dentre pacientes internados por diferentes nosologias nas enfermarias do mesmo hospital e em outros hospitais públicos das regiões de procedência dos casos. Foram selecionados como controles crianças com período de internação mínimo de 07 dias. Dentre as principais patologias descritas entre os controles, destacam-se complicações de viroses, como varicela; meningite e encefalite; quadros carenciais, como desnutrição; desidratação; doenças ortopédicas; queimaduras; recém-natos em maternidades. Entre os casos, não houve recusa em participar do estudo e, entre os controles, a recusa não excedeu 11% dos selecionados. Casos e controles foram pareados segundo sexo, idade (± 2 meses) e região de procedência, e sua idade não ultrapassou 24 meses. Para alcançar o poder estatístico de 80%, erro α de 5% e OR = 1,5 foi estimada uma amostra de 270 casos e 540 controles. Foram entrevistados 822 responsáveis, sendo 274 casos e 548 controles.

Após aprovação nos comitês de ética institucionais (segundo a resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde), foi feito um estudo piloto e adequação do instrumento de coleta de dados (questionário), bem como a calibração dos entrevistadores. Os testes de concordância inter-examinadores (Kappa), após a reaplicação de 21 questionários de casos e controles, variou de 0,65 (concordância substancial) até 0,85 e 1,00 (concordância perfeita ou quase perfeita), segundo Lilienfield & Stolley (1994). O instrumento de entrevista segue o padrão elaborado e validado pela IARC (International Agency for Research on Cancer) para coleta de dados relativos a questões ambientais e ocupacionais (Boffetta et al., 1998). Foram coletadas variáveis de identificação e socioeconômicas; dados relativos a consaguinidade e história familiar de malformação; hábitos sociais (incluindo o tabagismo passivo,

através do pai, fumo no ambiente doméstico ou de trabalho); contaminação ambiental percebida (uso de inseticidas domésticos e/ou agrícolas), presença de indústrias nas circunvizinhanças; história médica e de uso de medicamentos; dieta; histórico ocupacional materno e paterno. A exposição pesquisada referia-se ao período de um ano prévio à gestação e no primeiro trimestre da gravidez em questão.

As medidas de risco (Odds ratio-OR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC) foram calculados na análise de regressão condicional utilizando o programa EGRET (Statistical and Epidemiology Research Corporation, 1995). A análise estratificada de Mantel-Haentzel foi conduzida em algumas situações para avaliar tendência de risco. Foram conduzidas análises distintas para fendas lábio-palatinas (FL \pm P) e fendas palatinas isoladas (FP). As variáveis independentes de interesse neste estudo foram aspectos da vida reprodutiva, relato de morbidade e uso de medicamentos (prescritos ou de uso espontâneo). Durante as análises uni e bivariada foram avaliadas possibilidade de confundimento, quando a OR por estrato apresentavam variação superior a 20% da OR bruta, bem como a interação, através do qui-quadrado de Wolff. Nas análises de regressão, foram controladas as variáveis **idade materna**, uma vez que a literatura relata aumento da probabilidade de anomalias congênitas associadas ao aumento da idade e **escolaridade**, que apesar de não exibir significativas diferenças entre os casos e controles na maioria dos estratos, apresentava diferença no nível médio de escolaridade, o qual reunia alguns casos de formação na área técnica da saúde. Alguns autores sugerem que ocupações relacionadas à área da saúde exibem comportamento de risco para fendas orofaciais. As OR obtidas foram também ajustadas para o **número de gestações prévias** ao probando, uma vez que a infertilidade pode ser considerada uma possível variável de confundimento com relações a morbidade ginecológicas e uso de drogas de ação hormonal, bem como a variável **morbidade referida**, uma vez que foi detectada diferença estatisticamente significativa entre os percentuais de exposição a medicamentos entre mães com/sem relato de doença prévia. A análise estratificada, contudo, não detectou o fenômeno de interação, considerando o potencial de confundimento mínimo. O critério de modelagem adotado foi o de plausibilidade biológica, utilizando o método enter.

3. RESULTADOS

Perfil Geral da População Estudada

Na amostra estudada, a análise das variáveis sócio-demográficas demonstra que quanto a escolaridade materna, não houve diferença estatisticamente significativa entre casos e controles, exceto na frequência de mães com ensino médio completo (19,7% e 11,8%, respectivamente com $p < 0,003$). O ensino fundamental incompleto (até 4 anos de escolaridade) foi predominante em ambos grupos (50,7% x 54,8%). Foram 42,8% dos casos do sexo feminino e 57,2% do sexo masculino. A razão de sexo (M/F) foi superior a 1 em todos os tipos de fendas, exceto para as fendas palatinas. As médias gerais para peso ($p = 0,08$) e comprimento ($p = 0,46$) não diferiram entre casos e controles. No entanto, quando estratificado pela idade gestacional, ambas variáveis diferiram significativamente ($p < 0,001$). As idades materna e paterna não diferiram, tendo a média global de 25,15 anos dentre as mães e 28,39 dentre os pais, excetuando-se os de idade desconhecida. A idade média das crianças foi de 231,34 dias (correspondendo a 7,7 meses). Foi estatisticamente significativa a associação deste grupo de malformações e a história familiar pregressa de fendas orofaciais (OR 14,01; IC 6,32-32,01 e OR 5,96, IC 3,03-11,84, respectivamente para relatos de história na família paterna e na materna), bem como o relato de parentesco entre os pais para FL \pm P (OR 3,80; IC 1,27-12,18).

Quanto aos hábitos sociais, o tabagismo materno diferiu entre casos e controles ($p < 0,03$) no período prévio à gestação. Particularmente para FL \pm P, uma discreta magnitude de risco foi verificada para a exposição habitual no lar / trabalho (OR 1,39; I.C. 1,01-1,98). O tabagismo materno prévio à gestação gerou medida de associação estatisticamente significativo, embora de pequena magnitude (OR 1,54; IC 1,05-2,21). O etilismo esteve associado aos desfechos em questão (OR 2,04, I.C 1,33-3,13 para FL \pm P; OR 2,57, IC 1,27-5,59 para FP) tanto no período prévio quanto no primeiro trimestre da gestação (OR 2,08, IC 1,27-3,41 para FL \pm P; OR 2,89, IC 1,25-8,30 para FP). Estes dados são analisados em Leite et al. (parte I, não publicado).

Aspectos Relacionados à Saúde Materna e Uso de Medicamentos

Foram analisados 274 grupamentos (casos/controles), sendo que na Tabela 6 são apresentadas as medidas de risco geradas pelo relato de doenças sistêmicas identificadas e/ou tratadas na mãe. Foram observadas elevadas magnitudes de risco para o histórico

de malformação congênita (OR 8,01; IC 2,23-28,81), infecções ginecológicas (OR 2,77; IC 1,50-5,10), disritmias / convulsões (OR 7,11; IC 2,57-19,75), viroses, incluindo resfriados recorrentes, hepatite (OR 7,57; IC 2,46-23,32) e outras doenças, dentre as quais doenças pulmonares obstrutivas crônicas (OR 2,04; IC 1,18-3,51). Esta tendência vista no total de casos é reproduzida entre as FL \pm P. Entre as FP, não foi possível a construção de medidas de risco, ou, uma vez obtidos, geraram intervalos de confiança muito amplos, não significativos. Quanto ao grupo de malformações maternas, 4,4% do total de mães de casos exibiam alguma malformação, sendo que dos 12 casos, 75% eram fendas orofaciais, 16,6% polidactilia e 8,4% outras formas de anomalias congênitas.

Analisando a história reprodutiva deste grupo de mães, identifica-se que o relato de abortos espontâneos ou natimortos foi mais comum entre casos, gerando medidas de risco de pequena magnitude, sem poder estatístico (Tabela 7).

Na gravidez índice, o relato de tentativa de aborto não diferiu entre casos e controles, sendo respectivamente 25,2% e 28,1% ($p=0,33$). Entre os casos, as drogas mais comumente citadas para fins abortivos foram chás de plantas da família da *Lauraceae* (chá de canela), que em altas doses provocam irritação das mucosas e hematúria, e da família da *Curcubiaceae* (chá de buchinha), que, dentre suas aplicações, destaca-se o tratamento da amenorréia (Oliveira & Akisue, 2000). Os relatos incluíam seu uso isolado ou combinado a bebidas não alcoólicas a base de cola e cafeína; uso de drogas de ação analgésica e antipirética, como dipirona sódica, ácido acetilsalicílico associado a paracetamol e cafeína; drogas de ação uterotônica, como a metilergometrina, dentre outros métodos menos freqüentes. Foi também comum o uso de medicamento a base de misoprostol, com a indicação terapêutica em caso de úlceras gástricas, apresentando, entretanto, ação abortiva já identificada, levando a contrações uterinas e expulsão do feto (Ellertson & Waldman, 2001).

O relato de um início de gravidez conturbado, com um freqüente estado de tensão/nervosismo (processo de separação, morte de parente/amigo, violência local e familiar, por exemplo) foi mais comum entre casos (80,0% e 72,0%, respectivamente entre casos e controles) gerando risco de 1,79 (IC 1,22-2,94).

O uso de medicamentos nos dois períodos estudados pode ser analisada na Tabela 8. Não foi discriminado o uso recomendado por um profissional de saúde ou a automedicação. Foram incluídas no grupo **outros medicamentos** drogas de ação contra-abortiva não hormonal e broncodilatores, principalmente. Dentre os chás caseiros mais relatados, foram citados freqüentemente o chá preto, mate, canela, sidreira e limão.

Particularmente para FL \pm P, geraram medidas de risco significativas estatisticamente o grupo de antibióticos (OR=3,16; IC 1,49-6,70), anticonvulsivantes (OR=14,00; IC 1,80-630,97); antieméticos (OR=2,96; IC 1,74-4,93) e o grupo de medicamentos diversos (broncodilatadores como fenoteno, salbutamol) com OR= 3,50 (IC 1,27-10,14). A análise estratificada por relato de doença identificada/tratada (morbidade referida pela mãe) exibiu associação com o relato de uso de medicamentos. Assim, mães que relatavam doença prévia exibiam maiores percentuais de exposição a drogas medicamentosas. No entanto, análise estratificada não identificou interação, considerando mínimo o potencial de confundimento exercido por esta variável na associação entre o uso de medicamentos e o desfecho em estudo.

4. DISCUSSÃO

Os resultados deste caso-controle hospitalar demonstram elevação do risco de nascimento de crianças portadoras de fendas orofaciais típicas de mães com história de malformação; infecções ginecológicas; epilepsia/convulsões; viroses e outras doenças. Alguns destes achados corroboram outros estudos, como o de Loffredo et al. (1994), Wyszynski et al. (1996). Enfermidades crônicas que afetam as mães, mesmo antes da concepção, podem afetar também seus fetos, por meio de alterações de sua fisiologia ou pela ação de drogas usadas em seu tratamento (Castilla et al., 1996). Por outro lado, as enfermidades transmissíveis também podem exercer um efeito deletério sobre o feto, como no caso da rubéola e sua tríade clássica de surdez, cegueira e cardiopatia congênitas. A associação de história de malformação orofacial da mãe (para FL \pm P = OR 10,50, I C 2,54-68,65) corrobora a literatura vigente na qual a hereditariedade desempenha um papel preponderante na etiologia deste distúrbio específico, o que não é tão evidente entre casos de FP.

Particularmente no caso de FL \pm P, a condição materna mais frequentemente associada é a epilepsia, embora vários autores tenham observado que a elevação do risco ocorre somente entre as crianças cujas mães tenham sido submetidas a terapia com drogas antiepiléticas, particularmente a politerapia (Castilla et al., 1996; Wyszynski & Beaty, 1996; Hill et al., 1988). Neste estudo, foram detectados 21 relatos de epilepsia/convulsões, sendo que das 9 mães com relato de uso frequente de terapia antiepilética (especialmente fenobarbital) 100% tiveram conceptos portadores da malformação em questão. De 12 casos de uso eventual / isolado, 7 apresentavam FL \pm P.

No conjunto de dados sobre a história médica materna, destacaram-se as viroses (agrupando especialmente resfriados comuns, dois casos de citomegalovirose e um de hepatite A) com OR 7,57 (IC 2,46-23,32); infecção ginecológica (OR 2,77, IC 1,0-5,10), incluindo candidíase, sífilis, tricomoníase, dentre outras, excetuando AIDS); condições médicas diversas (OR 2,04, IC 1,18-3,51), reunindo principalmente doenças pulmonares crônica obstrutivas. Esta tendência é também demonstrada no grupo de FL \pm P. Poucos estudos têm enfatizado a ampla informação quanto às condições sistêmicas de interesse médico, priorizando o uso de medicamentos (Czeizel & Rockenbauer, 1997; Hill et al., 1988, Rodríguez-Pinilla et al., 1998; Carmichael & Shaw, 1999), embora a não aderência a tratamentos seja comum por diversas motivos.

A literatura reporta a hipertemia materna como um potencial teratogêno (Sulik et al. 1988) com danos ao desenvolvimento do SNC (Kürppa et al. 1991) e malformações faciais, incluindo fendas orofaciais (Zhang & Cai, 1993). Alguns estudos *in vitro* demonstram que a elevação de 1,5 a 2,5° C acima da temperatura corpórea normal representa um risco a organogênese, sendo que tanto pequenas, porém frequentes, elevações da temperatura são tão deletérias quanto picos de grande elevação (Germain, et al. 1985; Webster & Edwards, 1984). A elevação da temperatura reduz a atividade mitótica de células e pode levar à morte celular por meio da produção de grupos de proteínas (*heat shock* ou *stress proteins*) que também são induzidas pela hipóxia e pelo etanol. Saxén et al. (1975) notaram que em uma amostra independente de casos de FL ± P houve associação entre esta malformação e o relato de quadros de resfriados e períodos febris ao longo do primeiro trimestre de gestação.

Quando foi analisado o uso de medicamentos, foi notado um efeito dose-resposta com relação ao período de administração no caso do grupo dos antibióticos (penicilinas biossintéticas, ampicilinas e tetraciclina), antifúngicos (nistatina, especialmente), antiinflamatórios (diclofenaco sódico e potássico), grupos de drogas diversas (broncodilatadores como fenoteno, salbutamol). Loffredo et al. (1994) também observaram o uso de antiinflamatórios com fator de risco (2,54, IC 1,35-4,98) durante os quatro primeiros meses de gestação, ao passo que os achados de Hill et al. (1988) não sustentam estas observações (OR 1,7, IC 0,6-4,5).

Na amostra estudada não foi constatado o uso de qualquer antiinflamatório de ação hormonal (como beclometasona, betametasona, dexametasona, hidrocortisona) dentre os controles, não permitindo, desta forma, estimar medidas de risco. Alguns autores associam o uso de corticosteróides à ocorrência de fendas orofaciais, sendo que Carmichael et al. (1999) encontraram OR 4,3 (IC 1,10-7,20) para FL ± P e OR 5,3 (IC 1,1-26,5) para FP. Czeizel et al. (1997), em um estudo de base populacional, estudaram a associação de corticosteróides de uso tópico e oral em mães de uma série de malformados, sendo que para FL ± P o tratamento tópico demonstrou-se com fator de risco (OR 2,21, IC 1,11-4,39). Rodríguez-Pinilla & Martínez-Frías (1998), conduzindo a análise usando controles pareados, geraram estimativa de risco de 5,00 (IC 0,57-112,6). Usando controles malformados, reduziram o efeito, porém alcançaram significância estatística (OR 3,2; IC 1,07-8,69). Portanto, o uso de corticóides parece ter um efeito nocivo no desenvolvimento do complexo orofacial.

O uso de antieméticos esteve associado a ocorrência de FL ± P, sendo que durante o primeiro trimestre a OR foi de 2,96 (1,74-4,43) para FL ± P e de 4,43 (1,78-

11,17) para FP. Este achado contraria a observação de Hill et al. (1988) para o primeiro trimestre (OR 0,5; IC 0,3-1,0) e de Loffredo et al. (1994) (dados não apresentados).

Os grupos de drogas de ação hormonal (anticoncepcionais orais/injetáveis) mais relatadas neste caso-controle foram o etinilestradiol, enantato de estradiol, noretisterona, acetato de ciproterona e acetofenido de algestona. O uso destes medicamentos gerou medidas de risco significativas para o conjunto de malformações e FL \pm P no ano prévio à gestação. Entretanto, em nenhum grupo este mesmo comportamento foi detectado durante o primeiro trimestre. Estes achados corroboram com os resultados de Hill et al. (1988) que não alcançaram nenhuma medida de associação estatisticamente significativa, tanto para o conjunto de hormônios esteróides analisados, quanto para contraceptivos orais exclusivos ou hormônios progestacionais e para aqueles usados no tratamento de infertilidade. Da mesma forma, Martínez-Frías et al. (1998) obtiveram OR ajustada de 1,27 (0,76-2,13) para a exposição pré-natal a progesterona e outras combinações excluindo estrogênios.

Os dados do presente estudo indicam um consumo freqüente de chás no período prévio e no primeiro trimestre da gestação em questão (49/274 casos e 25/551 controles no período prévio e 32/274 casos e 17/551 controles no primeiro trimestre). Este consumo gerou em todos os grupos [(FL \pm P) +FP] estimativas de risco estatisticamente significativas. Nenhum relato semelhante foi descrito na literatura para FL \pm P. Paralelamente, o efeito nocivo da exposição à cafeína é controverso na literatura, na qual apesar das evidências de sua não teratogenicidade relatada em alguns estudos (Tikkanen et al., 1991), alguns autores associam seu elevado consumo pré e perigestacional a elevação do risco de abortos espontâneos, aberrações cromossômicas, múltiplas anomalias congênitas (Furawashi et al., 1985; Cristian & Brent, 2001) e especialmente baixo peso ao nascer (Furawashi et al., 1985; Hinds et al., 1996). Needleman et al. (1992) observaram associação entre elevado consumo de chás com a ocorrência de anomalias do desenvolvimento no período de histodiferenciação da odontogênese.

O relato do uso de vitaminas sugeriu uma ação de proteção contra FL \pm P e FP durante o primeiro trimestre, embora não estatisticamente significativa (OR 0,87, IC 0,64-1,89 e OR 0,89, IC 0,50-1,59, respectivamente). No grupo analisado, a suplementação polivitamínica ou associação de vitaminas do complexo B foram os mais freqüentemente citados, sendo poucos os relatos de uso exclusivo de ácido fólico, que, habitualmente, foram feitos por mães com história de malformação própria ou em gestação prévia. Werler et al. (1999) analisaram o uso de suplementação

multivitamínica entre mães de crianças portadoras de diversas malformações, comparando com o relato de mães de controles divididos em dois grupos: saudáveis e malformados (outras categorias). A análise foi referente a cada mês do primeiro trimestre, bem como no mês prévio à gestação (28 dias antes do último ciclo menstrual). A comparação tanto de controles saudáveis quanto malformados revelou a exposição em questão como fator de proteção tanto para grupos com FL \pm P quanto FP, com medidas estatisticamente significativas para FP no primeiro mês da gestação (controles saudáveis: OR 0,1; IC 0,04-0,4; controles malformados: OR 0,2; IC 0,1-0,6). Keen & Zidenberg-Cherr (1994) observam que ainda é obscuro qual grupo (ou grupos) vitamínico(s) tem efeito protetor contra o desenvolvimento de fendas orofaciais. Além de um possível efeito direto na prevenção de malformações, dentre outros, nota-se que pacientes subnutridas têm maiores riscos de infertilidade, retardo no crescimento, abortos, nascimentos prematuros e aumento da mortalidade perinatal.

Uma importante questão metodológica em estudos caso-controle refere-se ao viés de memória. No caso de relatos assimétricos (erro diferencial), no qual as mães de casos se lembrassem mais frequentemente do uso de medicamentos, poderiam ser geradas estimativas de risco espúrias, ou no caso de erro não diferencial a tendência é a redução do poder explicativo (Mitchell et al., 1986). Uma alternativa para minimizar esta possibilidade é a utilização de questionários que associem o uso de medicamentos com a sua indicação. Esta observação é feita por Werler et al. (1989), que aplicaram uma medida de estimativa do viés de memória (sensibilidade relativa), resultante da razão da acurácia das respostas sobre exposições perigestacionais entre mães de casos e controles. Os autores observaram que situações de tratamento contra infecções urinárias, história de infertilidade e medicações de ação hormonal após a concepção exibiram as maiores medidas, caracterizando erro diferencial. Para minimizar estes efeitos, os autores sugerem também a utilização de controles malformados. Esta seleção de controles é, no entanto, criticada por autores como Prieto & Martínez-Frías (1999) que admitem que o uso de controles não saudáveis poderia ser útil para mensurar a especificidade da associação entre a exposição e um particular defeito, mas não permitiria a estimativa de uma razão de risco propriamente dita. O presente estudo buscou minimizar esta possibilidade utilizando-se de controles hospitalares, não portadores de malformação, com período de internação de, pelo menos, 7 dias, bem como a limitação da idade de casos e controles de, no máximo, 24 meses e a utilização de questionários com a indicação do uso de medicamentos. Por outro lado, dada as circunstâncias de coleta de

dados, não era possível manter o entrevistador "cego" para a condição da criança selecionada para entrevista.

Os dados do presente estudo indicam um potencial efeito teratogênico no uso de certas drogas, como antibióticos e antiinflamatórios. Não é reproduzida, por outro lado, a associação entre o uso de drogas de ação hormonal e a ocorrência deste grupo de malformação. A consistência das medidas de risco alcançadas e a descrições similares na literatura suportam estes achados, bem como o rigor na seleção do grupo controle, representado por pacientes hospitalizados, sugere uma redução particular do viés de memória diferencial, embora particularmente em exposições pontuais, como uso de medicamentos eventuais, sua influência na obtenção das medidas de risco não possa ser completamente descartada.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARLOW, S.; KAVLOCK, R. J.; MOORE, J.A.; SCHANTZ, S. L.; SHEEHAN, D.M.; SHUEY, D. L. & LARY, J. M., 1999. Teratology society public affairs committee position paper: developmental toxicity of endocrine disruptors to humans. *Teratology*, 60: 365-75.
- BOFFETTA, P.; BRENNANN, P. & HERERRO, R., 1998. *Occupational questionnaire. Research protocol " Viruses, environment and cancer of the oral cavity and the larynx in Mercosul Countries"*. IARC/WHO.
- CARMICHAEL, S. L. & SHAW,G.M., 1999. Maternal Corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *American Journal of Medical Genetics*, 86:242-44.
- CASTILLA, E.; CAMELO-LOPEZ, J. S.; PAZ, J. A . E. & ORIOLI, I. M. ,1996. *Prevenção primaria de los defectos congénitos*. pp.71-93. Rio de Janeiro: FIOCRUZ.
- CZEIZEL, A .& ROCKENBAUER, M., 1997. Population-based case-control study of teratogenic potencial of corticosteroids. *Teratology*, 56:335-340.
- CRISTIAN, M.S. & BRENT, R.L., 2001. Teratogen update: evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine. *Teratology*, 64:1-78.
- DOLOVICH, L. R. ; ADDIS, A .; VAILLANCOURT, J. M. R. ;POWER, J. D. B.; KOREN, G. & EINARSON,T. R. , 1998. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral clefts: meta-analysis of cohort and case-control studies. *British Medicine Journal*, 317:839-843.
- ELLERTSON, C. & WALDMAN, S. N., 2001. The mifepristone-misoprostol regimen for early medical abortion. *Curr Women Health Rep*, 1:184-90.
- FURAWASHI, N.; SATO, S.; SUZUKI, M.; HIRUTA, M.; TANAKA, M. & TAKAHASHI, T., 1985. Effects of caffeine ingestion during pregnancy. *Gynecology and Obstetrics Investigation*, 19:187-191.
- GERMAIN, M.A .; WEBSTER, W. S. & EDWARDS, M. J., 1985. Hyperthermia as a teratogen: a parameters determining hyperthermia-induced head defects in teh rat. *Teratology*, 31:265-272.
- GORDON, J. E. & SHY, C. M. ,1981. Agricultural chemical use and Congenital cleft lip and/or palate. *Archieves of Environmental Health*, 36:213-21.
- HANSON, J. W. & SMITH, D. W., 1975. Oral contraceptives and congenital limb reduction defects. *New England Journal of Medicine*, 87:697-700.

- HILL, L.; MURPHY, M.; McDOWALL, M. & PAUL, A. H., 1988. Maternal drug histories and congenital malformations: limb reduction defects and oral clefts. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 42:1-7.
- HINDS, T. S.; WEST, W. L.; KNIGHT, E. M. & HARLAND, B. F., 1996. The effect of caffeine on pregnancy outcome variables. *Nutrition Review*, 54:203-7.
- JANERICH D. J.; PIPER J. A. & GLEBATIS, D. M., 1980. Oral contraceptives and birth defects. *American Journal of Epidemiology*, 112:73-9.
- KEEN, C. L. & ZIBENBERG-CHERR, S., 1994. Should vitamin-mineral supplements be recommended for all women with childbearing potential?. *American Journal of Clinical Nutrition*, 59:532S-9S.
- KÜRPPA, K.; HOLMBERG, E.; KUOSMA, T. A. & SAXÉN, L., 1991. Anencephaly and maternal common cold. *Teratology*, 44:51-55.
- LEITE, I. C. G.; PAUMGARTTEN, F. J. R. & KOIFMAN, S., Fendas orofaciais no recém-nascido e consumo de tabaco e álcool pelos pais: estudo caso-controle no Rio de Janeiro, Brasil - parte I - (não publicado).
- LILIENFIELD, D. E & STOLLEY, P.D., 1994. *Foundations of Epidemiology*, 3^a ed, Oxford University Press, pp. 123-125.
- LOFFREDO, L. C.; SOUZA, J. M.; YUNES, J.; FREITAS, J. A. & SPIRI, W. C., 1994. Cleft lip and palate: case-control study. *Revista de Saúde Pública*, 28:213-7.
- MARTÍNEZ-FRÍAS, M. L.; RODRÍGUEZ-PINILLA, E.; BERMEJO, E. & PRIETO, L., 1998. Prenatal exposure to sex hormones: a case-control study. *Teratology*, 57:8-12.
- MC BRIDE, 1961. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*, ii:1358.
- MITCHELL, L., 1996. Transforming growth factor α locus and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: a reappraisal. *Genetic Epidemiology*, 14:231-240.
- NEEDLEMAN, H. L.; ALLRED, E.; BELLINGER, D.; LEVITON, A.; RABINOWITZ, M. & IVERSON, K., 1992. *Pediatric Dentistry*, 14:158-166.
- OLIVEIRA, F. & AKISUE, G., 2000. *Fundamentos da Farmacobotânica*, 2^a ed. São Paulo: Atheneu.
- POSWILLO, D., 1988. The aetiology and pathogenesis of craniofacial deformity. *Development*, suppl 103:207-212.
- PRIETO, L. & MARTÍNEZ-FRÍAS, M.L., 1999. Case-control studies using only malformed infants: are we interpreting the results correctly? *Teratology*, 60:1-2.

- RODRÍGUEZ-PINILLA, E. & MARTÍNEZ-FRÍAS, M.L., 1998. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Teratology*, 58:2-5.
- SAXÉN, I., 1975. Epidemiology of cleft lip and palate. An attempt to rule out correlations. *British Journal of Preventive Social Medicine*, 29:103-10.
- SULIK, K. K.; COOK, C. S. & WEBSTER, W. S., 1988. Teratogens and craniofacial malformations: relationships to cell death. *Development*, suppl 103:213-232.
- TIKKANEN, J. & HEINONEN, O. P., 1991. Maternal exposure to chemical and physical factors during pregnancy and cardiovascular malformations in offspring. *Teratology*, 43: 591-600.
- WEBSTER, W. S. & EDWARDS, M. J., 1984. Hyperthermia and the induction of neural tube defects in mice. *Teratology*, 29:417-425.
- WERLER, M.M.; HAYES, C.; LOUIK, C.; SHAPIRO, S. & MITCHELL, A. A., 1999. Multivitamin supplementation and risk of birth defects. *American Journal of Epidemiology*, 150:675-682.
- WYSZYNSKI, D. F. & BEATY, T.H., 1996. Review of the role of potential teratogens in the origin of human nonsyndromic oral clefts. *Teratology*, 53:309-17.
- ZHANG, J. & CAI, W. W., 1993. Association of the common cold in the first trimester of pregnancy with birth defects. *Pediatrics*, 92:559-563.

Tabela 6 – Situação de saúde materna (ano prévio até 1º trimestre de gestação), segundo morbidade referida

Doença identificada/tratada	FL ± P	FP nº ^f	Controles	FL ± P OR ^a (IC 95%)	FP OR (IC 95%)	[(FL ± P)+ FP] OR (IC 95%)
não	119	44	422	1,00 (----)	1,00 (----)	1,00 (----)
sim	89	22	129	2,41 (1,71-3,55)	1,77 (0,87-3,57)	2,25 (1,63-3,10)
Esclerose múltipla	1	---	1	2,00 (0,05-78,00)	----	2,01 (0,00-75,15)
Hipertensão	23	9	45	1,48 (0,82-2,02)	1,55 (0,61-3,79)	1,49 (0,89-2,47)
Toxoplasmose	6	1	8	1,57 (0,48-4,86)	----	1,78 (0,57-5,51)
Câncer	1	2	2	2,00 (0,05-78,00)	4,00 (0,30-117,99)	3,04 (0,41-26,46)
Tuberculose	4	1	11	1,00 (0,25-3,53)	0,67 (0,03-6,25)	0,91 (0,27-2,90)
Malformação	11	1	3	10,50 (2,54-68,65)	----	8,01 (2,23-28,81)
Doenças Sexualmente transmissíveis ^b	23	2	26	3,67 (1,80-7,54)	0,67 (0,09-3,15)	2,77 (1,50-5,10)
AIDS	3	6	24	0,56 (0,21-1,44)	1,20 (0,40-3,50)	0,80 (0,38-1,66)
Distúrbios neurológicos ^c	12	4	5	4,80 (1,73-15,15)	---	7,11 (2,57-19,75)
Diabetes	2	4	3	2,00 (0,21-19,21)	8,45 (0,85-206,30)	4,09 (0,89-21,02)
Viroses ^d	11	3	4	7,40 (2,03-26,95)	6,00 (0,64-157,98)	7,57 (2,46-23,32)
Outras ^e	24	5	29	2,54 (1,36-4,74)	1,11 (0,34-3,32)	2,04 (1,18-3,51)

FL ± P = fendas labiais com ou sem envolvimento palatino; FP = fendas palatinas isoladas; [(FL ± P)+ FP] = todos os casos de fendas orofaciais não sindrômicas

^a ajustado por escolaridade, idade materna e gestações prévias

^b reunindo condiloma acuminado, sífilis, gonorréia

^c incluindo alterações encefalográficas e quadros convulsivos

^d resfriados comuns e doenças infecto-contagiosas de curta duração

^e reunindo doenças respiratórias obstrutivas crônicas, especialmente bronquite

^f excluídos indeterminados

Tabela 7 – Características maternas quanto ao histórico reprodutivo prévio à gestação índice

Dimensão do risco ^a	FL ± P	FP n ^o +	Controles	FL ± P OR (IC 95%)	FP OR (IC 95%)	[(FL ± P)+ FP] OR (IC 95%)
História prévia de aborto provocado	26	7	57	1,42 (0,66-2,28)	1,41 (0,66-3,11)	1,22 (0,75-1,93)
Nascidos vivos	117	30	304	1,06 (0,76-1,48)	0,56 (0,29-1,06)	1,10 (0,82-1,47)
Nascimentos múltiplos	3	---	12	0,63 (0,13-2,42)	----	0,50 (0,11-1,85)
Gravidez ectópica	1	---	1	1,00 (0,02-48,31)	----	0,67 (0,02-9,05)
História prévia de aborto espontâneo	34	14	72	1,42 (0,81-2,02)	1,41 (0,66-3,11)	1,42 (0,95-2,13)
Natimortos	6	4	9	2,00 (0,61-6,55)	2,67 (0,55-14,29)	2,22 (0,88-5,65)

FL ± P = fendas labiais com ou sem envolvimento palatino; FP = fendas palatinas isoladas; [(FL ± P)+ FP] = todos os casos de fendas orofaciais não sindrômicas

⁺ excluídos registros indeterminados

^a OR calculada tendo como referência a ausência do fator de risco

Tabela 8 – Odds ratio ajustada para o uso de medicamentos no período prévio à gestação e no 1º trimestre e a ocorrência de fendas orofaciais

Grupo de medicamentos	FL ± P	FP n ^o +	Controles	FL ± P OR ^a (IC 95%)	FP OR (IC 95%)	[(FL ± P)+ FP] OR (IC 95%)
Analgésicos						
uso no ano prévio à gestação índice	159	53	372	1,66 (1,08-2,47)	2,54 (1,16-5,52)	1,63 (1,16-2,29)
uso no 1º trimestre	108	31	229	1,49 (1,06-2,15)	1,36 (0,75-2,47)	1,45 (1,08-1,95)
Antibióticos						
uso no ano prévio à gestação índice	26	8	46	1,70 (0,98-2,97)	1,08 (0,39-2,88)	1,49 (0,92-2,38)
uso no 1º trimestre	19	7	19	3,16 (1,49-6,70)	2,00 (0,61-6,55)	2,47 (1,33-4,57)
Anticonvulsivantes						
uso no ano prévio à gestação índice	10	5	1	20,00 (3,36-437,87)	---	30,00 (5,36-637,79)
uso no 1º trimestre	7	3	1	14,00 (1,80-630,97)	---	20,00 (3,36-437,87)
Antidiarréicos						
uso no ano prévio à gestação índice	3	2	1	6,00 (0,64-157,98)	---	10,00 (1,38-237,95)
uso no 1º trimestre	2	3	---	---	---	---
Antifúngicos						
uso no ano prévio à gestação índice	9	2	5	9,00 (2,14-61,12)	1,33 (0,16-8,97)	4,40 (1,55-14,05)
uso no 1º trimestre	6	3	2	---	1,33 (0,11-8,97)	9,00 (2,14-61,12)
Antieméticos						
uso no ano prévio à gestação índice	9	2	2	18,00 (2,49-788,96)	4,00 (0,30-117,99)	11,52 (2,52-52,83)
uso no 1º trimestre	42	18	45	2,96 (1,74-4,93)	4,43 (1,78-11,17)	1,16 (0,22-27,92)
Anti-hipertensivo						
uso no ano prévio à gestação índice	3	4	8	1,00 (0,20-4,02)	4,00 (0,71-31,22)	1,75 (0,60-4,97)
uso no 1º trimestre	6	4	10	1,53 (0,46-4,96)	4,00 (0,30-31,22)	2,09 (0,82--5,35)
Vitaminas						
uso no ano prévio à gestação índice	12	6	24	1,33 (0,62-2,84)	2,00 (0,61-6,55)	1,46 (0,77-2,78)
uso no 1º trimestre	125	33	295	0,87 (0,64-1,89)	0,89 (0,50-1,59)	1,12 (0,84-1,51)

Antiinflamatórios						
uso no ano prévio à gestação índice	22	9	37	1,82 (0,97-3,28)	2,14 (0,73-5,97)	1,85 (1,10-3,12)
uso no 1º trimestre	14	2	5	7,00 (2,41-24,71)	4,00 (0,30-117,99)	6,45 (2,43-19,53)
Hipnóticos						
uso no ano prévio à gestação índice	8	2	6	5,84 (1,52-22,38)	1,72 (0,26-11,23)	3,49 (1,25-9,77)
uso no 1º trimestre	4	1	4	2,88 (0,63-13,02)	2,56 (0,15-42,34)	2,58 (0,69-9,74)
Homeopatia						
uso no ano prévio à gestação índice	6	---	2	6,00 (1,27-43,19)	---	6,00 (1,27-43,19)
uso no 1º trimestre	1	4	2	2,00 (0,05-78,00)	---	5,00 (0,99-37,21)
Hormônios						
uso no ano prévio à gestação índice	5	3	2	9,00 (1,15-208,03)	---	14,55 (2,29-327,95)
uso no 1º trimestre	2	1	3	3,00 (0,18-88,16)	2,00 (0,05-78,00)	2,38 (0,33-20,95)
Anticoncepcionais orais/ injetáveis						
uso no ano prévio à gestação índice	108	34	241	1,42 (1,02-1,95)	1,22 (0,68-2,29)	1,37 (1,03-1,83)
uso no 1º trimestre	30	17	87	0,94 (0,58-1,52)	1,56 (0,76-3,21)	1,10 (0,74-1,64)
Vacinas						
uso no ano prévio à gestação índice	7	1	2	14,00 (2,16-317,91)	2,00 (0,05-78,00)	8,00 (1,85-55,15)
uso no 1º trimestre	3	2	3	3,00 (0,45-25,23)	4,00 (0,30-117,99)	3,33 (0,77-16,94)
Outros						
uso no ano prévio à gestação índice	8	1	9	3,08 (1,89-5,50)	0,50 (0,02-3,98)	2,00 (0,77-5,19)
uso no 1º trimestre	11	2	11	3,50 (1,27-10,14)	1,33 (0,16-8,97)	2,75 (1,16-6,73)
Chás						
uso no ano prévio à gestação índice	35	14	25	4,64 (2,47-8,80)	6,50 (2,41-34,86)	5,16 (2,99-9,24)
uso no 1º trimestre	23	9	17	3,75 (1,86-7,75)	5,54 (1,55-25,58)	4,09 (2,23-7,77)

FL ± P = fendas labiais com ou sem envolvimento palatino; FP = fendas palatinas isoladas; [(FL ± P)+ FP] = todos os casos de fendas orofaciais não sindrômicas

⁺ excluídos respostas ignoradas

^aajustado por escolaridade, idade materna, gestações prévias, uso de outros medicamentos e morbidade referida

OR calculada tendo como referência a ausência do fator de risco

ARTIGO 4

**FENDAS OROFACIAIS NO RECÉM-NASCIDO E EXPOSIÇÕES
AMBIENTAIS E OCUPACIONAIS DOS PAIS:
ESTUDO CASO-CONTROLE NO
RIO DE JANEIRO, BRASIL - PARTE III**

Título: Fendas orofaciais no recém-nascido e exposições ambientais e ocupacionais dos pais: estudo caso-controle no Rio de Janeiro, Brasil - parte III -

Title: Oral clefts in the newborn and environmental and occupational parental exposures: a case-control study at Rio de Janeiro, Brazil - part III-

Autores: Isabel Cristina Gonçalves Leite
Francisco José Roma Paumgarten
Sérgio Koifman

Palavras-chave: caso-controle; exposições ocupacionais; fendas orofaciais; inseticidas

Resumo: os autores conduziram um estudo caso-controle de base hospitalar, reunindo 274 casos de fendas lábio-palatinas ou palatinas exclusivas e seus respectivos 548 controles (1:2). No presente artigo, foram avaliadas associações entre exposições ambientais e ocupacionais sofridas pelos pais e a ocorrência deste grupo de malformações nos conceptos. Dentre as exposições analisadas estão a proximidade residencial a áreas industriais, exposição a inseticidas comerciais, pesticidas agrícolas e para controle de vetores urbanos, além de exposições ocupacionais (ocupação classificada de acordo com a International Office Labor, 1968). Os principais resultados da análise de regressão condicional indicam a proximidade a fábricas e indústrias (siderurgia, metalurgia, derivados de petróleo, dentre outros) como fator de risco (OR 3,32; IC 2,18-5,05 para o conjunto de fendas), bem como o uso combinado de inseticidas domésticos e pesticidas usados para o controle de vetores urbanos (OR 5,73; IC 2,51-11,18). Dentre as ocupações maternas mais associadas aos desfechos em questão destacam-se serviços domésticos (OR 2,89; IC 1,76-4,86). Além destes, para FL \pm P, profissionais da área da saúde, incluindo técnicos, também estão entre as categorias de risco, com OR 4,33 (IC 0,99-27,81). Nenhuma atividade paterna foi identificada como de potencial efeito adverso. Admitindo o relato da literatura que os solventes frequentemente estão associados a FL \pm P, sendo encontrados nas mais diversas apresentações, inclusive em produtos de uso doméstico (materiais de limpeza), os resultados de exposição ocupacional tornam-se plausíveis. Outras associações, como o uso rotineiro de inseticidas domésticos, exigem estudos mais específicos para confirmação da hipótese.

Abstract: the authors conducted a study case-control of secondary base, gathering 274 cases of cleft lip with or without and its respective 548 controls (1:2). In the present article, the association was evaluated among environmental and occupational exhibitions suffered by the parents and the occurrence of this group of malformations in the concepts. We analyzed the residential proximity to industrial areas, exposures to commercial insecticides, agricultural pesticides and for control of urban vectors and occupational exposures (occupation classified in agreement with International Office Labor, 1968). The main results of the analysis of conditional regression indicate the proximity to factories and industries (metallurgy, siderurgy, derived of petroleum, i.e.) as risk factors (OR 3.32; IC 2.18-5.05 for all clefts), the combined use of domestic insecticides and pesticides used for the control of urban vectors (OR 5.73; IC 2.51-11.18). The maternal occupations more associated to the clefts in subject they stand out domestic services (OR 2.89; IC 1.76-4.86). Besides these, for CL \pm P, professionals of the area of the health, including technicians, they are also among the risk categories with OR 4.33 (IC 0.99-27.81). No paternal activity was identified as of potential adverse effect. Admitting the report of the literature that the solvents frequently is associated with CL \pm P and they are found in the most several presentations, besides in products of domestic use (materials of cleaning), the results of occupational exposure become plausible. Other associations, as the routine use of domestic insecticides, demand more specific studies for confirmation of the hypothesis.

Keywords: case-control; insecticides; occupational exposures; oral clefts

1. INTRODUÇÃO

A associação entre malformações congênitas e a exposição ocupacional materna tem sido descrita por inúmeros estudos epidemiológicos. Desta maneira, foram identificadas malformações de sistema nervoso central associadas ao trabalho no comércio (Erickson et al., 1979 apud Bianchi et al., 1997), bem como a exposições a solventes (Holmberg & Nurminen, 1980; Kürppä et al., 1983); desenvolvimento de diferentes grupos de malformações em filhos de profissionais da área da saúde (Shaw & Gold, 1988), dentre outros. Admite-se que exposições potencialmente nocivas poderiam afetar as células germinativas dos pais antes da concepção, ou as células somáticas embrionárias após a concepção; em ambas situações, a morte celular poderia ser induzida, bem como disfunções celulares desencadeadoras de anomalias congênitas (Shaw & Gold, 1988). Estas observações ganham maior importância à medida que a proporção de mulheres em idade fértil incluídas no mercado de trabalho (formal ou informal) cresce progressivamente em diferentes países, incluindo o Brasil (Lin et al., 1998; IBGE, 2001).

Além da exposição no ambiente de trabalho a substâncias com potencial teratogênico, ressaltam-se as múltiplas fontes de exposição a pesticidas, contaminantes orgânicos e inorgânicos de fontes de água e do solo e a emissão industrial de gases tóxicos (Croen et al., 1997; Shaw et al., 1999). É crescente o consenso no meio científico quanto ao impacto destes contaminantes ambientais na saúde reprodutiva humana; contudo, poucos estudos epidemiológicos têm sido conduzidos com o intuito de aferir suas conseqüências, como, por exemplo, uma elevação na distribuição de anomalias congênitas na prole de indivíduos expostos a agentes teratogênicos específicos. A maior dificuldade encontrada reside na forma de avaliação empregada para medir estas múltiplas fontes, bem como a utilização de malformações prevalentes, enquanto desfechos analisados, os quais podem ser interpretados como resultantes do efeito da sobrevivência de uma coorte de conceitos malformados (Cordier et al., 1997; Shaw et al., 1999).

No caso das fendas orofaciais típicas (fendas labiais e/ou palatinas, ou seja, [(FL ± P) +FP]) poucos estudos têm sido elaborados especificamente para avaliar as associações entre as exposições ocupacionais e ambientais e este grupo de malformações. Considera-se que os efeitos tóxicos de origem ambiental são responsáveis por 60% da etiologia destas fendas, contribuindo, inclusive, no fenômeno

de interação com os genes que participam da morfogênese, como o $TGF\alpha$ / $TGF\beta$, RARA, BCL3 e MSX1 (Leite et al. , 2002).

Este trabalho apresenta os resultados de um estudo caso-controle no qual se buscou determinar a magnitude de associação entre a exposição paterna e materna a agentes ambientais específicos, e o desenvolvimento de $[(FL \pm P) +FP]$ em menores de 24 meses atendidos em alguns hospitais públicos no Estado do Rio de Janeiro, Brasil.

2. METODOLOGIA

Foi conduzido um estudo caso-controle de base secundária, em hospital público de referência para o atendimento de anomalias craniofaciais, situado no município do Rio de Janeiro (RJ-Brasil). Além do setor de atendimento multidisciplinar destes pacientes, esta instituição apresenta atendimento em diversas áreas da atenção pediátrica. A metodologia deste estudo está descrita em outro artigo (Leite et al., parte I, não publicado). Foram selecionados aleatoriamente casos de fissurados lábio-palatais (0 - 24 meses completos) e controles hospitalares pareados por sexo, idade (± 2 meses) e região de procedência. Foram selecionados como controles crianças com período de internação mínimo de 07 dias. Dentre as principais patologias descritas entre os controles, destacam-se complicações de viroses, como varicela; meningite e encefalite; quadros carenciais, como desnutrição; desidratação; doenças ortopédicas; queimaduras; recém-natos em maternidades. Foram excluídos casos sindrômicos de malformações, comprovados ou suspeitos, resultando em uma amostra para estudo composta de 274 casos e 548 controles. Através de entrevistas padronizadas, realizadas com os responsáveis de casos e controles, foram coletadas informações relativas a potenciais fatores de confundimento na associação dentre [(FL \pm P) +FP] e a exposição a agentes químicos, dentre os quais dados socioeconômicos, história materna reprodutiva e médica (patologias sistêmicas e uso de medicamentos), hábitos de vida (etilismo, tabagismo e uso de drogas ilícitas) e evolução da gestação índice. Variáveis relacionadas à exposição no ambiente doméstico e ocupacional foram registrados com base no relato do responsável entrevistado (usualmente a mãe), que também serviu como respondente substituta para o relato de exposições paternas, sendo as variáveis independentes no presente estudo. Todas as questões subdividiam-se em dois períodos: um ano antes da gestação em questão e primeiro trimestre da gravidez. Foram coletados dados sobre o histórico ocupacional materno e paterno neste período, relato do uso rotineiro de produtos químicos (marca comercial, frequência de uso, finalidade), maquinaria industrial operada pelos responsáveis e uso de equipamentos de proteção individual. Questionários específicos para donas de casa e trabalhadores agrícolas (agricultura e pecuária) e jardinagem também eram aplicados, quando presentes antecedentes destas atividades ocupacionais (Boffetta et al., 1998).

O uso de inseticidas no ambiente doméstico foi indagado, reunindo dados quanto às marcas comerciais empregadas, motivo e frequência do uso, bem como a

periodicidade de visitas de agentes do Ministério da Saúde envolvidos nos programas de controle de vetores responsáveis pela borrificação de agente químicos no ambiente domiciliar.

A presença de fábricas e indústrias na região de residência foi registrada quando havia o relato de sua localização em até 3 quarteirões da residência e/ou era percebido pelo entrevistado a emissão de dejetos no ambiente (solo, água, ar) por esta indústria, ou ruídos, trepidações ou outras ocorrências que estavam diretamente associadas à existência deste estabelecimento na área.

A codificação para as ocupações materna e paterna foram obtidas da Classificação Internacional de Ocupações (International Labor Office, 1968, apud Lorente et al., 2000). Foram determinadas as medidas de associação para as categorias profissionais de professores, técnicos e correlatos (subdivididos em área da saúde e outros); estudantes; setor administrativo; setor clérico; vendas (comércio); serviços domésticos (subdividido em serviços de beleza e serviços domésticos propriamente ditos); setor agrícola; trabalhos de produção (subdivididos em indústria e outros).

Este estudo foi aprovado por todas as instâncias éticas institucionais e governamentais locais com base nos termos da Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

As medidas de risco (Odds ratio-OR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC) foram calculados na análise de regressão logística condicional utilizando o programa EGRET (Statistical and Epidemiology Research Corporation, 1995). A análise estratificada de Mantel-Haentzel foi conduzida em algumas situações para avaliar tendência de risco, sendo conduzidas análises distintas para os desfechos de fendas lábio-palatinas (FL ± P) e fendas palatinas isoladas (FP). Durante as análise uni e bivariada foram avaliadas possibilidade de confundimento, quando a OR por estrato apresentavam variação superior a 20% da OR bruta, bem como a interação, através do qui-quadrado de Wolff. Nas análises de regressão, foram controladas as variáveis **idade materna**, uma vez que a literatura relata aumento da probabilidade de anomalias congênitas associadas ao aumento da idade e **escolaridade**, que apesar de não exibir significativas diferenças entre os casos e controles na maioria dos estratos, apresentava diferença no nível médio de escolaridade, o qual reunia alguns casos de formação na área técnica da saúde. Alguns autores sugerem que ocupações relacionadas à área da saúde exibem comportamento de risco para fendas orofaciais. As OR obtidas foram também ajustadas para outras vias de contaminação que não aquela cujo efeito quer se

reconhecer. O critério de modelagem adotado foi o de plausibilidade biológica, utilizando o método enter.

3. RESULTADOS

Aspectos Gerais da População Estudada

As características gerais do grupo estudado foram apresentadas em artigo prévio (Leite et al., parte I, não publicado). Não foram identificadas diferenças significativas nas médias das idades materna e paterna entre casos e controles (25 e 28 anos, respectivamente), bem como no peso e comprimento ao nascimento dos dois grupos (médias gerais de 3112 gramas e 49 centímetros, respectivamente). Contudo, a estratificação pela idade gestacional (segundo o método Capurro) evidenciou as diferenças entre peso e comprimento. Foi estatisticamente significativa a associação deste grupo de malformações e a história familiar pregressa de fendas orofaciais tanto na família paterna (OR 14,01 IC 6,32-32,01) quanto na materna (OR 5,96 IC 3,03-11,84), bem como o relato de parentesco entre os pais no caso das fendas lábio-palatinas (OR 3,80 IC 1,27-12,18).

Histórias relatadas de doenças sistêmicas maternas estiveram associadas a [(FL ± P) +FP] no caso de malformações (OR 8,01; IC 2,23-28,81), infecções ginecológicas (OR 2,77; IC 1,50-5,10), disritmia/convulsões (OR 7,11; IC 2,57-19,7) e viroses (OR 7,57; IC 2,46-23,32). Estes relatos, bem como a história reprodutiva destas mães estão descritos em Leite et al., parte II (não publicado). Embora não associados estatisticamente, destacam-se relatos de ocorrência de natimortos (OR 2,22; IC 0,88-5,65) e abortos espontâneos prévios (OR 1,42; IC 0,95-2,13) dentre o total de casos analisados.

Exposições Ambientais e Ocupacionais e a Ocorrência de Fendas Lábio-palatinas

O relato da presença de fábricas ou indústrias próximas à residência, tanto no ano prévio à gestação em questão quanto no primeiro trimestre, para todos os grupos de malformações analisados [(FL ± P) +FP] gerou medida de risco estatisticamente significativa (Tabela 9). Os tipos de atividade mais freqüentemente descritos foram siderurgia, metalurgia, refinaria de petróleo e industrialização de seus derivados.

Foram também analisadas as associações entre [(FL ± P) +FP] com a utilização domiciliar rotineira de inseticidas ou freqüentes visitas para borrifação de pesticidas desenvolvida por agentes do Ministério da Saúde para controle de vetores na

comunidade. Os dados podem ser vistos na Tabela 10. Nota-se que o uso de inseticidas combinado ao antecedente de controle de vetores na comunidade exibiu estimativas de risco significativas, gerando gradiente crescente de risco quando comparadas às estimativas do período prévio e do primeiro trimestre de gravidez. Não foi constatada a presença de interação entre as duas exposições (inseticidas domésticos/borrifação do MS), independente do grupo analisado ou do período.

As atividades remuneradas das mães destas crianças estão descritas na Tabela 11. Foram analisadas as atividades do período pré-gestacional, uma vez que apenas cerca de 5% do total de mães deixaram suas atividades econômicas no primeiro trimestre de gravidez (5,6% entre FL \pm P e 4% para FP, com $p=0,68$). Destacam-se a categoria de professores, técnicos e correlatos (OR 3,40, 95% IC 1,05-15,29) no caso das FL \pm P. Quando fragmentado nas duas categorias principais (setor saúde e outros, reunindo professores, pedagogas e sociólogas, principalmente), a maior magnitude de risco foi atribuído a profissionais da área da saúde (enfermagem, médicos, nutricionistas, técnicos em saúde), embora apresentando estimativas estatisticamente não significativas. Os principais segmentos identificados foram as auxiliares de enfermagem e analistas laboratoriais. Comportamento semelhante foi observado com relação ao grupo identificado como serviços domésticos, tanto para o total de fendas quanto para as FL \pm P. Quando segmentado pelos principais grupos de que é composto, as ocupações reunidas como serviços domésticos (domésticas, faxineiras, babás, dentre outras) mantiveram-se como fator de risco, estatisticamente significativo. Salienta-se que neste subgrupo não estão incluídas as donas de casa (categoria referencial), mas apenas aquelas que desenvolviam estas atividades de modo remunerado.

4. Discussão

O presente estudo buscou analisar potenciais fontes de exposições nocivas ao desenvolvimento fetal, particularmente através de medidas de risco que as associassem com a ocorrência de fendas orofaciais. A exposição doméstica ao uso de inseticidas combinado à borrifação de pesticidas por agentes do Ministério da Saúde exibiu comportamento de risco tanto no período prévio à gestação em questão (OR 5,36, IC 1,92-18,55) quanto no primeiro trimestre (OR 5,73 IC 2,51-11,28). Os princípios ativos mais comumente identificados entre os inseticidas comerciais foram os piretróides e piretrinas, substâncias ativas que recebem a classificação toxicológica de grau II.

A literatura reúne evidências da associação entre malformações congênitas e a exposição a agentes químicos comumente encontrados em áreas industriais como solventes, pesticidas e metais (Croen et al., 1997). A menção da proximidade residencial a áreas agrícolas / industriais também demonstrou ser fator de risco para a ocorrência de fendas neste estudo. Com relação a exposição a pesticidas, estudos conduzidos na Espanha (García et al., 1999) e nos EUA (Shaw et al., 1988) têm achados similares, com riscos de pequena magnitude, com exceção do estudo de García et al. (1999) no qual foi identificada OR ajustada de 3,16 (IC 1,11-8,18) para a exposição ocupacional materna no período considerado de risco agudo para diversas malformações (mês pré-gestacional e primeiro trimestre). Neste estudo conduzido no Rio de Janeiro (Brasil), o conjunto de fendas orofaciais típicas apresentou-se associado à presença de áreas de cultivo próximo à residência do probando, no período prévio a sua gestação (OR 5,00 IC 3,16-8,18) e durante o primeiro trimestre (OR 4,73, IC 2,86-7,85), especialmente representadas por culturas de vegetais, frutas cítricas e leguminosas. Quando questionadas quanto à utilização de defensivos agrícolas nestas áreas, poucas entrevistadas conseguiram fornecer uma informação precisa, sendo que a OR ajustada foi de 1,50 (IC 0,44 -5,41).

As principais atividades industriais descritas estiveram associadas à siderurgia, metalurgia e refinaria (indústria de derivados de petróleo), que para o conjunto de malformações orofaciais resultaram em riscos superiores a 3 vezes ao da não exposição. A proximidade com áreas industriais pode gerar um grande número de fontes de exposição, de difícil mensuração, mas que poderiam ser agrupadas em contaminantes orgânicos e inorgânicos da água, emissões industriais de derivados de polivinil, pesticidas e solventes (Croen et al., 1997). Em um estudo reunindo uma série de malformados, dentre os quais 439 casos de fissurados lábio-palatais, Croen et al. (1997) não identificaram nenhuma exposição particularmente associada a este grupo. As

maiores magnitudes de risco referiram-se a exposição à categoria dos agentes químicos inorgânicos (OR 1,3; IC 0,5-3,4).

A análise ocupacional aqui descrita baseou-se no relato do tipo de atividade desenvolvida no ano prévio e no primeiro trimestre da gestação em questão, reunindo informações quanto à carga horária, setor de atividade, produtos e máquinas de maior frequência de uso. As ocupações maternas que mais se associaram com o desfecho em questão foram as atividades reunidas como **serviços domésticos** (OR 2,11; IC 1,42 - 3,21). Dada a diversidade de atividades assim descritas, estes grupo foi subdividido em dois subitens: serviços domésticos propriamente ditos (faxineiras, domésticas, babá, passadeiras, dentre outras) com OR 2,89 (IC 1,76-4,86) e serviços de estética (cabeleleiras, manicure, dentre outras) com OR 2,00 (IC 0,15-58,99). A mesma conduta foi adotada para o setor de **profissionais técnicos e correlatos** e de **trabalho de produção**, nos quais nenhum subitem manteve-se associado de forma estatisticamente significativa aos desfechos [(FL ± P) +FP].

A exposição ocupacional a solventes tem sido alvo de diversos estudos, habitualmente sendo identificado como potencial fator de risco para uma série de malformações (Holmberg et al., 1982; Cordier et al., 1992; Laumon et al., 1996; Bianchi et al., 1997; Cordier et al., 1997; Lorente et al., 2000). A partir da última metade do século XX, houve expressiva disseminação no uso de solventes, encontrados nas mais diversas atividades humanas. Uma das mais frequentes famílias de solventes está representada pelo éter glicol, com aproximadamente 40 substâncias químicas derivadas do etileno glicol e propileno glicol, com grande solubilidade em água e inúmeros líquidos orgânicos (Cordier et al., 1997).

Holmberg et al. (1982), comparando um grupo de 388 mães de pacientes com fissuras lábio-palatais e seus controles, identificou que a exposição ocupacional a solventes foi mais frequente entre casos, particularmente em ocupações como pintores, limpeza industrial, gráficos, dentre outras. Foram identificados como exposições de risco tanto hidrocarbonetos aromáticos quanto alifáticos, sem nenhuma predileção. Cordier et al. (1992) avaliaram a associação entre a exposição ocupacional materna e diversas malformações, sendo que dentre os casos de fendas orofaciais, a OR bruta foi de 7,9 (IC 1,8-44,9) para a exposição a solventes em alta frequência, com o grupo profissional mais comumente citado de faxineiras. Simultaneamente, este grupo profissional apresenta menor nível socioeconômico, maior risco de gestações com baixo peso ao nascer e outros elementos associados a problemas reprodutivos, cujos efeitos sobre anomalias congênitas podem tornar difícil a mensuração do risco atribuível a

outros potenciais teratogênicos. Além disto, alguns autores identificaram redução na contagem de espermatozoides entre trabalhadores expostos a grupos de solventes, associado-os a efeitos tóxicos no aparelho reprodutivo humano (Cordier et al., 1997; Lorente et al., 2000).

Laumon et al. (1996) estimaram OR 1,62 (IC 1,04-2,52) entre a exposição global a solventes e a ocorrência de fendas lábio-palatinas, sendo que o subgrupo de maior magnitude foi representado pelos solventes halogenados alifáticos (OR 4,40; IC 1,41-16,15).

Bianchi et al. (1997) identificaram como profissões de potencial associação com fendas orofaciais os trabalhadores em tinturaria (OR 1,9; IC 0,5-7,4), cabeleleiros (OR 2,2; IC 0,4-10,7) e trabalhadores nas indústrias de manufatura de couro (OR 3,9; IC 1,5-9,8). Considera-se que o trabalho com couro, em diferentes estágios de sua industrialização, gera exposições particularmente a hidrocarbonetos alifáticos e clorados, além de outros solventes de diferentes níveis de intensidade, grau e duração.

Especialmente o grupo do éter glicólico pode ser amplamente identificado em produtos de uso industrial e doméstico como tintas, vernizes, cosméticos, agentes de limpeza (especialmente para vidros) e produtos usados em mecânica e metalurgia. No presente estudo, todas as mães que pertenciam ao grupo de serviços domésticos relataram uso diário dos mais variados produtos de limpeza doméstica, cujos princípios ativos mais comumente descritos foram orto benzil para-clorofenol, cloreto de alquil dimetрил benzilamano, éter glicólico e outras categorias de solventes.

Outro grupo profissional por vezes associado a elevação do risco de fendas orofaciais refere-se a trabalhadores na área da saúde. No presente estudo, este grupo gerou OR 1,88 (IC 0,41-14,66) para o conjunto de malformações, estando representado principalmente por enfermeiras e seu corpo técnico e técnicos em análises clínicas. Bianchi et al. (1997) comentaram que alguns estudos baseados em questionários identificaram elevação do risco de diversos grupos de malformações entre mulheres envolvidas em atividades da área da saúde, em especial as de maior contato com gases anestésicos, bem como drogas citotóxicas, embora o mecanismo de envolvimento não seja conclusivo. Por outro lado, Lin et al. (1998) analisaram os efeitos adversos das condições maternas de trabalho no período periconcepcional. Os autores identificaram que a maior magnitude de risco (OR 1,76; IC 1,02-3,21) foi verificada na associação entre fendas orofaciais e ocupações com mais de 75% da carga horária despendida em atividades realizadas de pé, especialmente do setor de vendas e área da saúde. Consideram obscuro o mecanismo desta associação, sugerindo que a resposta

fisiológica a jornadas de trabalho extenuantes poderia estar representada por alterações hormonais nos níveis de catecolaminas, redução do suprimento sangüíneo e aumento da irritação uterina, redução das funções placentárias e inibição da movimentação fetal, que culminariam com prejuízos às fontes nutricionais relacionadas ao crescimento fetal. Situações estressantes têm sido relatadas na literatura como potenciais fatores de risco para a ocorrência de fendas lábio-palatinas, como descrito por Montenegro et al. (1995), no Chile, quando foi registrado aumento no número de casos de nascimento de fissurados lábio-palatais após o terremoto registrado no país, bem como o estudo de Carmichael & Shaw (2000) que associaram elevação do risco de ocorrência de FL ± P (OR 1,7, IC 1,3-2,3) e FP (OR 1,6; IC 1,0-2,3) com episódios classificados como estressantes. Além do mecanismo descrito acima envolvendo as catecolaminas nas respostas biológicas às situações de stress, sugere-se que diante de tais situações (perda de emprego, morte de familiares, separação do cônjuge, dentre outras) seja sintetizado pelo organismo altas concentrações de corticosteróides, já descritos como teratógenos em modelos animais (Rowland & Hendrickx, 1983 apud Carmichael & Shaw, 2000) e associados a fendas orofaciais em alguns estudos epidemiológicos (Leite et al., 2002).

Os dados analisados não identificaram nenhuma exposição paterna com potencial efeito adverso no desfecho gestacional em estudo, resultado semelhante àqueles expostos por Hemminki et al. (1980) e García et al. (1999). Esta observação, no entanto, deve ser avaliada com cuidado, uma vez que a fonte de informações foi materna e alguns autores como Shaw et al. (1998) questionam a validade de informações sobre exposições ocupacionais paternas feitas pela mãe. Esta opinião já era sustentada por Schinitzer et al. (1995) que observaram que o relato de características do histórico ocupacional descrito por mães e pais é discordante. Respondentes substitutos paternos fornecem dados de qualidade questionável, especialmente se no período em questão o pai teve várias ocupações, ou o período recordatório é longo, e ainda caso sejam necessárias informações sobre exposição muito específicas.

Tendo em vista os resultados obtidos, destaca-se o potencial efeito do uso prolongado de inseticidas domésticos, bem como algumas atividades onde uma ampla variedade de grupos de solventes são rotineiramente aplicados. Algumas limitações neste tipo de investigação exploratória podem ser apontadas, como o pequeno número de observações em cada estrato que, por vezes, inviabilizam a construção de medidas de risco ou geram estimativas com amplos intervalos de confiança. Não se pode deixar de mencionar o possível efeito de um viés de seleção na construção das medidas obtidas, admitindo que profissionais da área da saúde poderiam ter um melhor acesso a um

serviço de referência. Mesmo com estas restrições, alguns achados corroboram a literatura vigente, o que indica a reprodutibilidade do fenômeno. Investigações especificamente elaboradas para elucidar novos indícios devem ser conduzidas, como a associação deste grupo de malformações e o uso de inseticidas domésticos, além de algumas exposições ocupacionais, como no setor saúde.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BIANCHI, F.; CIANCIULLI, D.; PIERINI, A. & SENIORI, C. A., 1997. Congenital malformations and maternal occupation: a registry based case-control study. *Occupational Environmental Medicine*, 54:223-8.
- BOFFETTA, P.; BRENNANN, P & HERERRO, R., 1998. *Occupational questionnaire. Research protocol " Viruses, environment and cancer of the oral cavity and the larynx in Mercosul Countries"*. IARC/WHO.
- CARMICHAEL, S. L. & SHAW, G. M., 2000. Maternal life event stress and congenital anomalies. *Epidemiology*, 11:30-35.
- CORDIER, S.; HA, M.C.; AYMÉ, S. & GOUJARD, J., 1992. Maternal occupational exposure and congenital malformations. *Scandinavian Journal of Work Environmental Health*, 18: 11-7.
- CORDIER, S; BERGERET, A; GOUJARD, J; H. A. , M.; AYMÉ, S.; BIANCHI, F.; CALZOLARI, E.; DE WALLE, H.E.K.; KNILL-JONES, R.; CANDELA, S.; DALE, I.; DANANCHÉ, B.; de VIGAN, C.; FEVOTTE, J.; KIEL, G. & MANDEREAU, L., 1997. Congenital malformations and maternal occupational exposure to glycol ethers. *Epidemiology*, 8:355-362.
- CROEN, L.A.; SHAW, G.M.; SANBONMATSU, L.; SELVIN, S. & BUFFLER, P.A. , 1997, Maternal residential proximity to hazardous waste sites and risk for selected congenital malformations. *Epidemiology*, 8: 347-54.
- ERICKSON, J.D.; COCHRAN, W.M. & ANDERSON, C. E., 1979. Parental occupation and birth defects. *Contributions to Epidemiological Bioestistics*, 1: 107-17 apud BIANCHI, F; CIANCIULLI, D.; PIERINI, A. & SENIORI, C.A., 1997. Congenital malformations and maternal occupation: a registry based case-control study. *Occupational Environmental Medicine*, 54:223-8.
- GARCÍA, A. M.; FLETCHER, T.; BENAVIDES, F. G. & ORTS, E., 1999. Parental agricultural work and selected congenital malformations. *American Journal of Epidemiology*, 149:64-74.
- HEMMINKI, K.; MUTANEN, K.L. & SALONIEMI. I., 1980. Congenital malformations by the parental occupation in Finland. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 46:93-98.
- HOLMBERG, P C & NURMINEN. M, 1980. Congenital defects of CNS and occupational factors during pregnancy: review. *British Journal Ind Medicine*, 1:167-76.

- HOLMBERG, P.C., HERNBERG, S.; KURPPA, K.; RANTALA, K. & RIALA, R., 1982. Oral clefts and organic solvent exposure during pregnancy. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 50:371-376.
- INTERNATIONAL LABOR OFFICE, 1968. International Standard Classification of Occupations. Geneva: International Labor Office apud LORENTE, C.; CORDIER, S.; BERGERET, A.; DE WALLE, H. E. K.; GOUJARD, J.; AYMÉ, S.; KNILL-JONES, R.; CAZOLARI, E. & BIANCHI, F., 2000. Maternal occupational risk factors for oral clefts. *Scandinavian Journal Work Environmental Health*, 26:137-145.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE), Indicadores de condições de atividade das pessoas de 10 anos ou mais de idade e de 10 a 14 anos de idade, por grandes regiões, 1999 e 1998. Capturado em 11 de novembro de 2001
<<http://www.ibge.gov.br/ibge/estatistica/populacao/trabalhorendimento/pnad99/sintese/tabela.shtm>>
- KÜRPPA, K.; HOLMBERG, P.; HERNBERG, S.; RANTALA, K.; RIALA, R. & NURMINEN, T., 1983. Screening for occupational exposures and congenital malformations. Preliminary results from a nationwide case-control study. *Scandinavian Journal Work Environmental Health*, 9:89-93.
- LAUMON, B.; MARTIN, J.L.; BERTUCAT, I.; VERNEY, M.P. & ROBERT, E., 1996. Exposure to organic solvents during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Reproductive Toxicology*, 10:15-9.
- LEITE, I. C. G.; PAUMGARTTEN, F. J. R. & KOIFMAN, S., 2002. Exposição a agentes químicos na gravidez e fendas lábio-palatinas no recém-nascido. *Cadernos de Saúde Pública*, 18:17-31.
- LEITE, I. C. G.; PAUMGARTTEN, F. J. R. & KOIFMAN, S. Fendas orofaciais no recém-nascido e consumo de tabaco e álcool pelos pais: estudo caso-controle no Rio de Janeiro, Brasil - parte I - (não publicado).
- LEITE, I. C. G.; PAUMGARTTEN, F. J. R. & KOIFMAN, S. Fendas orofaciais no recém-nascido e o uso de medicamentos e condições de saúde materna: estudo caso-controle no Rio de Janeiro, Brasil - parte II - (não publicado).
- LIN, S; GENSBURG, L; MARSHALL, E G; ROTH, G B; DIUGOSZ, L, 1998. Effects of maternal work activity during pregnancy on infant malformations. *Journal Occupational and Environmental Medicine*, 40:829-834.

- LORENTE, C.; CORDIER, S.; BERGERET, A .; DE WALLE, H. E. K.; GOUJARD, J.; AYMÉ, S.; KNILL-JONES, R.; CAZOLARI, E. & BIANCHI, F., 2000. Maternal occupational risk factors for oral clefts. *Scandinavian Journal Work Environmental Health* , 26:137-145.
- MONTENEGRO, M. A .; PALOMINO, H.& PALOMINO, H. M., 1995. Influence of earthquake- induced stress on human facial clefting and its simulation in mice. *Archives Oral Biology*, 40:33-37.
- ROWLAND, J. M. & HENDRICKX, A . G., 1983. Corticosteroid teratogenicity. *Adv Vet Sci Comp Med*, 27:99-128 apud CARMICHAEL, S. L.; SHAW, G. M., 2000. Maternal life event stress and congenital anomalies. *Epidemiology*, 11:30-35.
- SCHNITZER, P. G.; OLSHAN, A. F.; SAVITZ, D. A. & ERICKSON, J.D., 1995. Validity of mother's report of father's occupation in a study of paternal occupation and congenital malformations. *American Journal of Epidemiology*, 141:872-877.
- SHAW, G.; GOLD, E. B., 1988. Methodological considerations in the study of parental occupational exposures and congenital malformations in offspring. *Scandinavian Journal Work and Environmental Health*, 14:344-55.
- SHAW, G.M.; WASSERMAN, C. R.; O' MALLEY, C. D.; NELSON, V. & JACKSON, R. J., 1999. Maternal pesticide exposure from multiple sources and selected congenital anomalies. *Epidemiology*, 10:60-6.

Tabela 9 – Odds ratio ajustada da associação entre [(FL ± P) + FP] e proximidade residencial a fábricas

Presença de fábricas nas circunvizinhanças	Controles	FL ± P n ^o ⁺	FP	FL ± P OR ^a (IC 95%)	FP OR (IC 95%)	[(FL ± P)+ FP] OR (IC 95%)
Inexistente	504	160	51	1,00 (----)	1,00 (----)	1,00 (----)
prévio à gestação índice	47	48	15	3,28 (2,03-5,29)	3,11 (1,32-7,34)	3,40 (2,23-5,17)
1º trimestre	46	48	14	3,27 (2,03-5,28)	3,25 (1,32-8,05)	3,32 (2,18-5,05)

FL ± P = fendas labiais com ou sem envolvimento palatino; FP = fendas palatinas isoladas; [(FL ± P)+ FP] = todos os casos de fendas orofaciais não sindrômicas

⁺ excluídas respostas indeterminadas

^a ajustado por escolaridade, idade materna e exposição a agentes tóxicos na agricultura

Tabela 10 – Odds ratio ajustada para o relato de exposição a agentes tóxicos ambientais e associação com fendas orofaciais

	Controles	FL ± P n ^o +	FP	FL ± P OR (IC 95%) ^a	FP OR (IC 95%)	[(FL ± P)+ FP] OR (IC 95%)
Com história de dedetização no trabalho/domicílio						
período prévio	28	20	8	1,16 (0,64-2,08)	1,14 (0,44-2,90)	0,78 (0,68-1,91)
1 ^o trimestre	21	15	6	0,96 (0,49-1,86)	0,86 (0,28-2,28)	0,70 (0,48-1,04)
Pesticidas pelo MS na área de residência período prévio	102	78	24	0,11 (0,04-0,25)	0,29 (0,05-0,82)	0,15 (0,06-0,26)
Pesticidas pelo MS na área de residência 1 ^o trimestre	94	71	23	0,13 (0,06-0,27)	0,22 (0,04-0,64)	0,15 (0,07-0,27)
Uso de inseticidas comerciais período prévio	56	44	12	0,91 (0,30-2,74)	0,63 (0,07-4,60)	0,83 (0,32-2,13)
Uso inseticidas comerciais no 1 ^o trimestre	70	56	14	0,70 (0,22-2,16)	0,84 (0,09-8,28)	0,72 (0,27-1,95)
Uso combinado de pesticidas pelo MS+ inseticidas período prévio	67	49	18	3,88 (1,32-13,85)	----	5,36 (1,92-18,55)
Uso de pesticidas pelo MS + inseticidas 1 ^o trimestre	65	47	18	4,87 (2,07-15,57)	----	5,73 (2,51-11,28)
Cultivo na área residencial ^b	29	41	16	4,58 (2,62-8,28)	4,29 (1,73-10,98)	4,73 (2,96-7,85)
Uso de defensivos agrícolas ^c	5	11	3	1,02 (0,27-4,00)	----	1,50 (0,44-5,41)

FL ± P = fendas labiais com ou sem envolvimento palatino; FP = fendas palatinas isoladas; [(FL ± P)+ FP] = todos os casos de fendas orofaciais não sindrômicas

+ = excluídas respostas indeterminadas

^a = ajustado por escolaridade, idade materna e residência em região agrícola no caso de uso de inseticidas e exposição à borrifação de pesticidas pelo Ministério da Saúde

OR calculadas tendo como referência a ausência do fator em estudo

^b = frutíferas, leguminosas, verduras e outros

^c = relato de uso de defensivos agrícolas nas proximidades da residência

Tabela 11 – Odds ratio ajustada para ocupação materna no período pré-gestacional e fendas orofaciais

Ocupações	Controle	FL ± P n ^o ⁺	FP	FL ± P OR ^a (IC 95%)	FP OR (IC 95%)	[(FL ± P)+ FP] OR (IC 95%)
Dona de casa				1,00 ---	1,00 ---	1,00 ---
Professores, técnicos e correlatos				3,40 (1,05-15,29)	1,17 (0,17-9,92)	2,56 (0,95-7,79)
Área da saúde	11	4	2	4,33 (0,99-27,81)	---	1,88 (0,41-14,66)
Outros ^b	18	4	3	2,00 (0,23-59,16)	---	2,17 (0,67-7,78)
Administrativa	19	10	6	0,62 (0,21-1,73)	1,00 (0,14-8,64)	0,69 (0,28-1,70)
Vendas (comércio)	77	27	12	1,33 (0,71-2,50)	1,05 (0,36-3,10)	1,25 (0,73-2,14)
Serviços domésticos				2,14 (1,37-3,46)	2,00 (0,86-9,94)	2,11 (1,42-3,21)
Estética	7	3	---	2,00 (0,27-62,85)	---	2,00 (0,15-58,99)
Serviços domésticos	183	45	12	2,34 (1,43-3,85)	2,53 (0,91-7,08)	2,89 (1,76-4,86)
Trabalhos de produção				0,83 (0,09-8,28)	---	1,03 (0,33-14,53)
Indústria	4	---	---	---	---	4,67 (0,62-109,02)
Outros ^c	8	2	---	0,29 (0,01-4,20)	---	0,29 (0,01-4,20)

FL ± P = fendas labiais com ou sem envolvimento palatino; FP = fendas palatinas isoladas; [(FL ± P)+ FP] = todos os casos de fendas orofaciais não sindrômicas

⁺ = excluídas respostas indeterminadas

^a = ajustado por escolaridade, idade materna, presença de fábricas na circunvizinhança e domicílio em região agrícola

^b = professores, pedagoga, socióloga, recreadora, bancária

^c = empacotadora, setor elétrico

CONSIDERAÇÕES FINAIS

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão sistemática da literatura aponta fatores de risco associados à ocorrência de fendas lábio-palatinas também identificadas em outras patologias relacionadas a alteração do padrão de multiplicação celular. Esta observação condiz com um mecanismo de plausibilidade biológica, potencialmente mediada por um gradiente temporal de exposições comuns a tais agentes.

Dentre estes fatores pode-se destacar o consumo de álcool e a exposição ao fumo que parecem exibir efeitos aditivos na presença de alelos variantes de alguns genes, como o TGF α e MSX1. Um novo campo de pesquisas vem surgindo na avaliação da interação entre agentes ambientais e grupos de genes específicos capazes de desencadear de forma conjunta o processo de alteração que conduziria às fendas orofaciais.

No estudo caso-controle desenvolvido o importante papel da hereditariedade também foi enfatizado através de medidas de risco significativas para a história de parentesco entre os pais e história de malformações nas famílias materna e paterna. Dentre as exposições ambientais relacionadas a hábitos sociais, o consumo do álcool foi aquele mais consistentemente associado com este grupo de defeitos congênitos. Com relação ao tabagismo, as medidas de risco exibiram menor magnitude, mas destaca-se a associação vista com o tabagismo passivo.

O conjunto de condições habitualmente descritas como epilepsia/convulsões, já descritas na literatura como fator de risco, também foram identificadas no presente estudo, assim como certos quadros infecciosos, como viroses e infecções ginecológicas. Quanto ao uso de medicamentos, além das drogas anticonvulsivantes, estiveram associados ao desfecho sob estudo o uso de antibióticos e antiinflamatórios, com elevação expressiva da magnitude de risco quando utilizados no primeiro trimestre. O uso de corticosteróides não pôde ser avaliado uma vez que não houve relato de uso entre os controles. Um achado que se destaca neste conjunto de dados refere-se a ingestão de infusões, sendo que a literatura já traz relatos referentes à associação entre a exposição à cafeína com aberrações e múltiplas anomalias cromossômicas .

As exposições ambientais que mais de destacaram referem-se ao uso doméstico de inseticidas comerciais, bem como uma potencial exposição a produtos agrícolas em culturas de frutíferas, leguminosas e verduras. Dentre as atividades profissionais maternas associam-se à ocorrência de FL \pm P o serviço doméstico remunerado, no qual

foi freqüentemente descrito o uso rotineiro de produtos de limpeza tendo como princípio ativo o éter glicol ou derivados.

Algumas questões metodológicas, no entanto, devem ser salientadas para garantir a validade dos achados. Dentre estes aspectos, três pontos são fundamentais: tipo de controle usado nos estudos; estimativa de prevalência de malformações, representado pelo efeito da coorte de sobreviventes; erros sistemáticos de seleção e, especialmente, de memória.

Tendo em vista os resultados alcançados, ressalta-se o possível papel dos agentes ambientais supracitados como potenciais fatores de risco para FL \pm P, possivelmente vinculados ao fenômeno da interação gênica como co-fatores.

LISTA GERAL DE REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. LISTA GERAL DE REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARCE-GOMEZ, B.; AZEVEDO, M.C. & CHAUTARD, E. A ., 1970. A genetic study on palatolabial defects. *Human Heredity* , 20:580-9.
- ARDINGER, H.H.; BUETOW, K.H.; BELL, G.I.; BARDACH, J.; VANDEMARK, D.R. & MURRAY, J.C., 1989. Association of genetic variation of the transforming growth factor-alpha gene with cleft lip and palate. *American Journal of Human Genetics*, 45:348-353.
- BARLOW, S.; KAVLOCK, R.J.; MOORE, J.A.; SCHANTZ, S. L.; SHEEHAN, D.M.; SHUEY, D. L. & LARY, J. M., 1999. Teratology society public affairs committee position paper: developmental toxicity of endocrine disruptors to humans. *Teratology*, 60:365-75.
- BEATY, T. H.; WANG, H.; HETMANSKI, J.B.; FAN, Y.T.; ZEIGER, J.S.; LIANG, K.Y.; CHIN, Y.F.; VANDERKOLK, C.A.; SCIFERT, K.L.; WULFSBERG, E. A.; RAUMOND, G.; PONNY, J.R. & MACINTOSH, I., 2001. A case-control study of nonsyndromic oral clefts in Maryland. *Annals of Epidemiology*, 11:434-42.
- BEATY, T.H.; MAESTRI, N.E.; HETMANSKI, J.B.; WYSZYNSKI, D.F.; VANDERKOLK, C.A .; SIMPSON, J.C.; MCINTOSH, I.; SMITH, E. A.; ZEIGER, J.S.; RAUMOND, G.V.; PANNY, S.R.; TIFFT, C.J.; LEWANDA, A . F.; CRISTION, C.A . & WULFSBERG, E.A ., 1997. Testing for interaction between maternal smoking and TGFA genotype among oral cleft cases born in Maryland, 1992-1996. *Cleft Palate and Craniofacial Journal*, 34:447-54.
- BIANCHI, F.; CIANCIULLI, D.; PIERINI, A. & SENIORI, C.A., 1997. Congenital malformations and maternal occupation: a registry based case-control study. *Occupational Environmental Medicine*, 54:223-8.
- BOFFETTA, P.; BRENNANN, P. & HERERRO, R., 1998. *Occupational questionnaire. Research protocol " Viruses, environment and cancer of the oral cavity and the larynx in Mercosul Countries"*. IARC/WHO.
- BRACKEN, M.B., 1990. Oral contraception and congenital malformations in offspring: a review and meta-analysis of the prospective studies. *Obstetric and Gynecology*, 276:552-7.
- CARLSON, B.M., 1994. Human embriology and developmental biology. St. Louis: Mosby-Year Book Inc., pp. 293-4.

- CARMICHAEL, S. L. & SHAW, G. M., 2000. Maternal life event stress and congenital anomalies. *Epidemiology*, 11:30-35.
- CARMICHAEL, S. L. & SHAW, G. M., 1999. Maternal Corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *American Journal of Medical Genetics*, 86:242-44.
- CARREIRÃO, S.; LESSA, S. & ZANINI, S. A., 1996. *Tratamento das fissuras labiopalatinas*. cap 1 Embriologia da face, pp. 1-12. Rio de Janeiro: Revinter, 2^a edição.
- CASTILLA, E.; CAMELO-LOPEZ, J. S.; PAZ, J. A. E. & ORIOLI, I. M., 1996. *Prevención primaria de los defectos congénitos*. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, pp.71-93.
- CHENEVIX-TRENCH, G. JONES, K.; GREEN, A. & MARTIN, N., 1992. Cleft lip with or without cleft palate: associations with transforming growth factor-alpha and retinoic acid receptor loci. *American Journal of Human Genetics*, 51:1377-85.
- CORDIER, S.; BERGERET, A; GOUJARD, J; HA, M.; AYMÉ, S.; BIANCHI, F.; CALZOLARI, E.; DE WALLE, H.E.K.; KNILL-JONES, R.; CANDELA, S.; DALE, I.; DANANCHÉ, B.; de VIGAN, C.; FEVOTTE, J.; KIEL, G. & MANDEREAU, L., 1997. Congenital malformations and maternal occupational exposure to glycol ethers. *Epidemiology*, 8:355-362.
- CORDIER, S.; HA, M.C.; AYMÉ, S. & GOUJARD, J., 1992. Maternal occupational exposure and congenital malformations. *Scandinavian Journal of Work Environmental Health*, 18:11-7.
- CORREA, A.; GRAY, R.H.; COHEN, R.; ROTHMAN, N.; SHAH, F.; SEACAT, H. & CORN, M, 1996. Ethylene glycol ethers and risks of spontaneous abortion and subfertility. *American Journal of Epidemiology*, 143:707-717.
- CRISTIAN, M.S. & BRENT, R.L., 2001. Teratogen update: evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine. *Teratology*, 64:1-78.
- CROEN, L.A.; SHAW, G.M.; SANBONMATSU, L.; SELVIN, S. & BUFFLER, P.A., 1997, Maternal residential proximity to hazardous waste sites and risk for selected congenital malformations. *Epidemiology*, 8:347-54.
- CZEIZEL, A. & ROCKENBAUER, M., 1997. Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids. *Teratology*, 56:335-340.
- DANSKY, L.V. & FINNELL, R.H., 1991. Parental epilepsy, anticonvulsant drugs, and reproductive outcome: epidemiologic and experimental findings spanning three decades; 2: human studies. *Reproductive Toxicology*, 5:301-335.

- DERIJCKE, A .; EERENS, A . & CARELS, C., 1996. The incidence of oral clefts: a review. *British Journal Oral and Maxillofacial Surgery*, 34:488-493.
- DOLOVICH, L. R.; ADDIS, A ; VAILLANCOURT, J. M. R.; POWER, J. D. B.; KOREN, G. & EINARSON,T. R., 1998. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral clefts: meta-analysis of cohort and case-control studies. *British Medicine Journal*, 317:839-843.
- DRUSHEL,C.M.; HUGHES, J. P. & OLSEN, C.L., 1996. First year of life mortality among infants with oral clefts: New York State, 1983-1990. *Cleft Palate Craniofacial Journal*, 33: 400-5.
- ECLAMC (Estudio Colaboativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas), 1995. *Manual Operacional*. Rio de Janeiro (ECLAMC).
- ELLERTSON, C. & WALDMAN, S. N., 2001. The mifepristone-misoprostol regimen for early medical abortion. *Curr Women Health Rep*, 1:184-90.
- ENLOW, D.H., 1993. *Crescimento facial* , cap XIII Anomalias, síndromes, crescimento e desenvolvimento dismórfico, pp. 319-325. 3^a edição. São Paulo: Artes Médicas.
- ERICKSON, J.D.; COCHRAN, W.M. & ANDERSON, C.E., 1979. Parental occupation and birth defects. *Contributions to Epidemiological Bioestistics*, 1:107-17 apud BIANCHI, F.; CIANCIULLI, D.; PIERINI, A. & SENIORI, C.A.,1997.Congenital malformations and maternal occupation: a registry based case-control study.*Occupational Environmental Medicine*, 54:223-8.
- FINNELL, R. H.; GREER, K.A.; BARBER, R.C. & PIEDRAHITA, J.A. , 1998. Neural tube and craniofacial defects with special emphasis on folate pathway genes.*Critical Review of Oral Biology Medicine*, 9:38-53.
- FOGH-ANDERSEN, P., 1961. Incidence of cleft lip and palate: constant or increasing? *Acta Chirurgica Scandinava*, 122:106-111.
- FURAWASHI, N.; SATO, S.; SUZUKI, M.; HIRUTA, M.; TANAKA, M. & TAKAHASHI, T., 1985. Effects of caffeine ingestion during pregnancy. *Gynecology and Obstetrics Investigation*, 19:187-191.
- GARCÍA, A. M. & FLETCHER, T., 1998. Maternal occupation in the leather industry and selected congenital malformation.*Occupational Environmental Medicine*,55:284-6.
- GARCÍA, A. M.; FLETCHER, T.; BENAVIDES, F. G. & ORTS, E., 1999. Parental agricultural work and selected congenital malformations. *American Journal of Epidemiology*, 149:64-74.

- GERMAIN, M.A. ; WEBSTER, W. S. & EDWARDS, M. J., 1985. Hyperthermia as a teratogen: a parameters determining hyperthermia-induced head defects in teh rat. *Teratology*, 31:265-272.
- GORDON, J. E. & SHY, C. M. ,1981. Agricultural chemical use and Congenital cleft lip and/or palate. *Archieves of Environmental Health*, 36:213-21.
- GREENBERG, G.; INMAN W.H.; WEATHERALL J.A.; ADELSTEIN A .M. & HASKEY, J.C., 1977. Maternal drug histories and congenital abnormalities. *British Medicine Journal (Clinical Research)*, 2:853-6.
- GREENE, J. C.; VERMILLION, J. R.; HAY, S. ; GIBBENS, S. E. & KIRSCHBAUM, S., 1964. Epidemiological study of cleft lip and palate in four states. *Journal of the American Dental Association*, 68:387-404.
- HAGBERG, C.; LARSON, O. & MILERAD, J., 1997. Incidence of cleft lip and palate and risks of additional malformations. *Cleft Palate Craniofacial Journal*, 35:40-5.
- HALE, F., 1935. Pigs born without eueballs. *J Hered*, 27: 105-106, 1935 apud KLASSEN, C. D., 1996. *Casarett & Doulls - Toxicology - the basic science of poisons*, 5ª edição, cap 10 - Developmental Toxicology, pp. 301-331, New York: Mc Graw Hill.
- HANSON, J. W. & SMITH, D. W., 1975. Oral contraceptives and congenital limb reduction defects. *New England Journal of Medicine*, 87:697-700.
- HARTSFIELD, J.K. ; HICKMAN, T.A. ; EVERETT, E.T.; SHAW, G.M.; LAMMER, E.J. & FINNELL, R.A., 2001. Analysis of the EPHX1 113 polymorphism and GSTM1 homozygous null polymorphism and oral clefting associated with maternal smoking. *American Journal of Medical Genetics*, 102:21-24.
- HAYES, C.; WERLER, M.M.; WILLET, W.C. & MITCHELL, A.A.,1996. Case-control study of periconceptional folic acid supplementation and oral clefts. *American Journal of Epidemiology*,143:229-34.
- HEMMINKI, E.; GISLER, M. & TOUHOMEA .H., 1999. Exposure to female hormone drugs during pregnancy: effect on malformations and cancer. *Bristish Journal of Cancer*, 80: 1092-7.
- HEMMINKI, K.; MUTANEN,K.L. & SALONIEMI. I., 1980. Congenital malformations by the parental occupation in Finland. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 46:93-98.
- HERBST, A.; ULFELDER, H. & POSKANZER, D., 1971. Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy and tumor appearance in young women. *New England Journal of Medicine*, 284:878-881.

- HILL, L.; MURPHY, M.; McDOWALL, M. & PAUL, A. H., 1988. Maternal drug histories and congenital malformations: limb reduction defects and oral clefts. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 42:1-7.
- HINDS, T. S.; WEST, W. L.; KNIGHT, E. M. & HARLAND, B. F., 1996. The effect of caffeine on pregnancy outcome variables. *Nutrition Review*, 54:203-7.
- HELLSTROM-LINDAHL, E. & WORDBERG, A., 2002. Smoking during pregnancy: a way to transfer the addiction to the next generation? *Respiration*, 69:289-93
- HOLMBERG, P. C. & NURMINEN, M., 1980. Congenital defects of CNS and occupational factors during pregnancy: review. *British Journal Ind Medicine*, 1:167-76.
- HOLMBERG, P.C., HERNBERG, S.; KURPPA, K.; RANTALA, K. & RIALA, R., 1982. Oral clefts and organic solvent exposure during pregnancy. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 50:371-376.
- HWANG, S.J.; BEATY, T.H.; PANNY, S.R.; STREET, N.A.; JOSEPH, M.J.; GORDON, S.; MCINTOSH, I. & FRANCOMANO, C. A., 1995. Association study of transforming growth factor alpha (TGF alpha) TaqI polymorfism and oral clefts: indication of gene-environmental interaction in a population-based sample of infants with birth defects. *American Journal of Epidemiology*, 141:629-36.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE), Indicadores de condições de atividade das pessoas de 10 anos ou mais de idade e de 10 a 14 anos de idade, por grandes regiões, 1999 e 1998. Capturado em 11 de novembro de 2001
<<http://www.ibge.gov.br/ibge/estatistica/populacao/trabalhorendimento/pnad99/sintese/tabela.shtm>>.
- INTERNATIONAL LABOR OFFICE, 1968. International Standard Classification of Occupations. Geneva: International Labor Office apud LORENTE, C.; CORDIER, S.; BERGERET, A.; DE WALLE, H. E. K.; GOUJARD, J.; AYMÉ, S.; KNILL-JONES, R.; CAZOLARI, E. & BIANCHI, F., 2000. Maternal occupational risk factors for oral clefts. *Scandinavian Journal Work Environmental Health*, 26:137-145.
- JAMES, W.H., 2000. Are oral clefts a consequence of maternal hormone imbalance? Evidence from the sex ratios of sibs of probands. *Teratology*, 62:342-5.
- JANERICH D. J.; PIPER J. A. & GLEBATIS, D. M., 1980. Oral contraceptives and birth defects. *American Journal of Epidemiology*, 112:73-9.

- JARA, L.; BLANCO, R.; CHIFFELLE, I.; PALOMINO, H. & CARREÑO, H., 1995. Association between alleles of the transforming growth factor alpha locus and cleft lip and palate in the Chilean population. *American Journal of Medical Genetics*, 57:548-551.
- JENSEN, B. L.; KREIBORG, S.; DAHL, E. & FOGH-ANDERSEN, P., 1988. Cleft lip and palate in Denmark, 1976-1981: epidemiology, variability and early somatic development. *Cleft Palate And Craniofacial Journal*, 25:258-269.
- JONES, K.L. & SMITH, D.W., 1973. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early pregnancy. *Lancet*, 2:989.
- JORDAN, R.L.; WILSON, J.G. & SHUMACHER, H.J., 1977. Embriotoxicity of the folate antagonist methotrexate in rats and rabbits. *Teratology*, 15:73-80.
- KÄLLÉN, B.; CASTILLA, E.E.; KRINGELBACH, M.; LANCASTER, P.A.; MARTÍNEZ-FRÍAS, M.L.; MASTROIACOVO, P. MUTCHINICK, O . & ROBERT, E. , 1991. Parental fertility and infant hypospadias: an international case-control study. *Teratology*, 44:629-34.
- KÄLLÉN, K., 1997. Maternal Smoking and Orofacial Clefts. *Cleft Palate of Craniofacial Journal*, 34:11-16.
- KÄLLÉN, B.; MASTROIACOVO, P.; LANCASTER, P.A.; MUTCHINICK, O.; KRIGELBACH, M.; MARTÍNEZ-FRÍAS, M.L.; ROBERT, E. & CASTILLA, E.E., 1991. Oral contraceptives in the etiology of isolated hypospadias. *Contraception*, 44:173-82.
- KEEN, C. L. & ZIBENBERG-CHERR, S., 1994. Should vitamin-mineral supplements be recommended for all women with childbearing potential? *American Journal Clinical Nutrition*, 59:532S-9S.
- KHOURY, M.J.; JAMES, L.M.; FLANDERS, D. & ERICKSON, J.D., 1992. Interpretation of recurring weak associations obtained from epidemiologic studies of suspected human teratogens. *Teratology*, 46:69-77.
- KLASSEN, C. D., 1996. *Casarett & Doulls - Toxicology - the basic science of poisons*, 5ª edição, cap 10 - Developmental Toxicology, pp. 301-331, New York: Mc Graw Hill.
- KRICKER A.; ELLIOT, J.W.; FORREST, J.M. & CREDIE, J., 1986. Congenital limb reduction deformities and use of oral contraceptives. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 155:1072-8.
- KÜRPPA, K.; HOLMBERG, E.; KUOSMA, T. A . & SAXÉN, L., 1991. Anencephaly and maternal common cold. *Teratology*, 44:51-55.

- KÜRPPA, K.; HOLMBERG, P.; HERNBERG, S.; RANTALA, K.; RIALA, R. & NURMINEN, T., 1983. Screening for occupational exposures and congenital malformations. Preliminary results from a nationwide case-control study. *Scandinavian Journal Work Environmental Health*, 9:89-93.
- LAUMON, B.; MARTIN, J.L.; BERTUCAT, I.; VERNEY, M.P. & ROBERT, E., 1996. Exposure to organic solvents during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Reproductive Toxicology*, 10:15-9.
- LEITE, I. C. G.; PAUMGARTTEN, F. J. R. & KOIFMAN, S. Fendas orofaciais no recém-nascido e o uso de medicamentos e condições de saúde materna: estudo caso-controle no Rio de Janeiro, Brasil - parte II - (não publicado).
- LEITE, I.C.G.; PAUMGARTTEN, F.J.R. & KOIFMAN, S. 2002. Chemical exposure during pregnancy and oral clefts in the newborn. *Cadernos de Saúde Pública* , 18:17-31.
- LEITE, I.C.G.; PAUMGARTTEN, F.J.R. & KOIFMAN, S. Fendas orofaciais no recém-nascido e consumo de tabaco e álcool pelos pais: estudo caso-controle no Rio de Janeiro, Brasil - parte I - (não publicado).
- LIDRAL, A.C.; MURRAY, J.C.; BUETOW, K.H.; BASART, A. N.;SHEARER, H.; SHIANG, R.; NAVAL, A.; LAYDA, E.; MAGEE, K. & MAGEE, W., 1992. Studies of the candidate genes TGFB2, MSX1, TGFA, and TGFB3 in the etiology of cleft lip and palate in the Phillipines. *Cleft Palate and Craniofacial Journal*, 34:1-6.
- LIEFF, S.; OLSHAN,A.F.; WERLER, M.; STRAUSS,R. P.; SMITH, J. & MITCHELL, A., 1999.Maternal Cigarette Smoking during Pregnancy and Risk of Oral Clefts in Newborns. *American Journal of Epidemiology*, 150:683-94.
- LILIENFIELD, D. E & STOLLEY, P.D., 1994. *Foudations of Epidemiology*, 3^a ed, Oxford University Press, pp. 123-125.
- LIN, S; GENSBURG, L; MARSHALL, E G; ROTH, G B; DIUGOSZ, L, 1998. Effects of maternal work activity during pregnancy on infant malformations. *Journal Occupational and Environmental Medicine*, 40:829-834.
- LOFFREDO, L. C.; SOUZA, J. M.; YUNES, J.; FREITAS, J. A . & SPIRI, W. C., 1994. Cleft lip and palate: case-control study. *Revista de Saúde Pública*, 28:213-7.
- LOFFREDO, L.C.M.; FREITAS, J.A .S. & GRIGOLLI, A. A. G., 2001. Prevalência de fissuras orais de 1975 a 1994 no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, 35:571-6.

- LORENTE, C.; CORDIER, S.; BERGERET, A. ; DE WALLE, H. E. K.; GOUJARD, J.; AYMÉ, S.; KNILL-JONES, R.; CAZOLARI, E. & BIANCHI, F., 2000. Maternal occupational risk factors for oral clefts. *Scandinavian Journal Work Environmental Health* , 26:137-145.
- LORENTE, C.; CORDIER, S.; GOUJARD, J.; AYMÉ, S.; BIANCHI, F.; CALZOLARI, E.; DE WALLE, H.E. & KNILL-JONES, R., 2000. Tobacco and alcohol use during pregnancy and risk of oral clefts. Occupational Exposure and Congenital Malformation Working Group. *American Journal of Public Health*, 90:415-9.
- MAESTRI, N.E.; BEATY, T.H.; HETMANSKI, J.; SMITH, E.A.; MCINTOSH, I.; WYSZYNSKI, F.D.; LIANG, K.; DUFFY, D.L. & VANDERKOLK, C., 1997. Application of transmission disequilibrium tests to nonsyndromic oral clefts: including candidate genes and environmental exposures in the models. *American Journal of Medical Genetics*, 73:337-344.
- MARAZITA, M.L.; SPENCE, M.A. & MELNINK, M., 1986. Major gene determination of liability to cleft lip with or without palate: a multiracial view. *Journal of Craniofacial Genetics and Developmental Biology*, 2:89-97.
- MARTÍNEZ-FRÍAS, M. L.; RODRÍGUEZ-PINILLA, E.; BERMEJO, E. & PRIETO, L., 1998. Prenatal exposure to sex hormones: a case-control study. *Teratology*, 57:8-12.
- MC BRIDE, W.G. 1961. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*, ii:1358.
- MENEGOTTO B. G. & SALZANO, F. M., 1991. Epidemiology of oral clefts in a large South America sample. *Cleft Palate Craniofacial Journal*, 28:373-377.
- MENEGOTTO, B.G.; SALZANO, F.M., 1991. Clustering of malformations in the families of South American oral clefts neonates. *Journal of Medical Genetics*, 28:191-113
- MITCHELL, L., 1996. Transforming growth factor α locus and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: a reappraisal. *Genetic Epidemiology*, 14:231-240.
- MONTENEGRO, M. A.; PALOMINO, H.& PALOMINO, H. M., 1995. Influence of earthquake- induced stress on human facial clefting and its simulation in mice. *Archives Oral Biology*, 40:33-37.
- MOORE, K.L. & PERSUAD, T.U.N., 1995. *Embriologia Clínica*. pp. 172-208. 5^a ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan.
- MUNGER, R. G.; ROMITI, P. A. ; DAACK-HIRSCH, S.; BURNS, T. L.; MURRAY, K. C.; NATSUME, N.; KAWAI, T.; OGI, W. & YOSHIDA, W., 2000. Maternal

- alcohol use in relation to selected birth defects. *American Journal of Epidemiology*, 134:691-8.
- MUNGER, R.G.; ROMITI, P.A.; DAACK-HIRSCH, S.; BURNS, TL.; MURRAY, K.C. & HANSON, J.,1996. Maternal alcohol use and risk of orofacial cleft birth defects. *Teratology*, 54:27-33.
- NAGEM FILHO, H. et al., 1968. Contribuição para o estudo da prevalência das más formações congênitas lábio-palatinas na população escolar de Bauru. *Revista da Faculdade de Odontologia de São Paulo*, 6:111-28 apud LOFFREDO, L. C.; SOUZA, J.M.; YUNES, J.; FREITAS, J.A. & SPIRI, W.C., 1994. Cleft lip and palate: case-control study. *Revista Saúde Publica*, 28:213-7.
- NATSUME, N.; KAWAI, T.; OGI, N. & YOSHIDA, W., 2000. Maternal alcohol use in relation to selected birth defects. *American Journal of Epidemiology*, 38:23-5
- NEEDLEMAN, H. L.; ALLRED, E.; BELLINGER, D.; LEVITON, A.; RABINOWITZ, M. & IVERSON, K. , 1992. *Pediatric Dentistry* , 14:158-166.
- NELSON, M.M., 1960. Teratogenic effects of pteroylglutamic acid deficiency in the rat. *Ciba Foundation Symposium Congress of Malformations*, pp. 134-157 apud FINNELL, R. H.; GREER, K.A.; BARBER, R.C. & PIEDRAHITA, J.A. , 1998. Neural tube and craniofacial defects with special emphasis on folate pathway genes. *Critical Review of Oral Biology Medicine*, 9:38-53.
- NEWBOLD, R. R., 1995. Cellular and molecular effects of developmental exposure to diethylstilbestrol: implications for other environmental estrogens. *Environmental Health Perspectives*, 103:83-7.
- NORA, J.J.; NORA, A .H.; BLU, J.; INGRAM, J.; FOUNTAIN, A .; PETERSON, M.; LORTSCHER, R. H. & KIMBERLING, W.J., 1978. Exogenous progestogen and estrogen implicated in birth defects, *Journal of American Medical Association*, 240:837-43.
- OJAJARVI, I.A.; PARTANEN, T.J., AHLBOM, A.; BOFFETTA, P.;HAKULINEN, T, JOURENKOVA, N.; KAUPPINEN T.P.; KOGEVINAS, M.; PORTA, M. & VAINIO, H.U.,2000. Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Environmental Occupational*, 57:316-24.
- OLIVEIRA, F. & AKISUE, G., 2000. *Fundamentos da Farmacobotânica*, 2ª ed. São Paulo: Atheneu.
- PARK-WYLLIE, L.; MAZZOTTA, P.; PASTUSZAK, A .; MORETTI, M.E.; BEIQUE, L.; HUNNISETT, L.; FRIESEN, M.H.; JACOBSON, S.; KASASMOVIC, S.; CHAIG, D.; DIAV-CITRIN, O.; CHITAYAT, D.;

- NULMAN, I.; EINARSON, T.R. & KOREN, G., 2000. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids, prospective cohort and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*, 62:385-92.
- PETERSON, W.F., 1969. Pregnancy following oral contraceptive therapy. *Obstetrics and Gynecology*, 34:363-7.
- POSWILLO, D., 1988. The aetiology and pathogenesis of craniofacial deformity. *Development*, suppl 103:207-212.
- PRIETO, L. & MARTÍNEZ-FRÍAS, M.L., 1999. Case-control studies using only malformed infants: are we interpreting the results correctly? *Teratology*, 60:1-2.
- RAJABIAN, MH; SHERKAT, M, 2000. An epidemiological study of oral clefts in Iran: analysis of 1669 cases. *Cleft Palate Craniofacial Journal*, 37:191-6.
- RAMAN-WILMS,L.; TSENG, A. L.; WIGHARDT S.; EIMARSON, T.R.; KOREN, G., 1995. Fetal genital effects of first trimester sex hormone exposure: a meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology*, 8:141-9.
- REGO, M.A., 1998. Non-Hodgkin's lymphoma risk derived from exposure to organic solvents: a review of epidemiologic studies. *Cadernos de Saúde Pública*, suppl 3:41-66.
- RODRÍGUEZ-PINILLA, E. & MARTÍNEZ-FRÍAS, M.L., 1998. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Teratology*, 58:2-5.
- ROMITI, P.A.; LIDRAL, A.C.; MUNGER, R.G.; DAACK-HIRSCH,S.; BURNS, T.L. & MURRAY, J.C., 1999. Candidate genes for nonsyndromic cleft lip and palate: and maternal cigarette smoking and alcohol consumption: evaluation of genotype-environmental interactions from a population-based case-control study of orofacial clefts. *Teratology*, 59:39-50.
- ROSENBERG, L.; MITCHELL, A.; PARSELLS, J. L.; PASHAYAN, H.; LOUIK, C. & SHAPIRO, S., 1983. Lack of relation of oral clefts to diazepam use during pregnancy. *The New England Journal of Medicine*, 309:1282-1286.
- ROWLAND, J. M. & HENDRICKX, A . G., 1983. Corticosteroid teratogenicity. *Adv Vet Sci Comp Med*, 27: 99-128 apud CARMICHAEL, S L; SHAW, G M, 2000. Maternal life event stress and congenital anomalies. *Epidemiology*, 11:30-35.
- RUSSEL, C. S.; TAYLOR, R. & LAW, C. E., 1968. Smoking in pregnancy, maternal blood pressure, pregnancy outcome, baby weight and growth, and other related factors: a prospective study. *British Journal of Preventive and Social Medicine*, 22:119-126.

- SAFRA, M.J. & OAKLEY, G.P., 1975. Association between cleft lip with or without cleft palate and prenatal exposure to diazepam. *Lancet*, 2:478-80.
- SAXÉN, I., 1974. Cleft lip and palate in Finland: parental histories, course of pregnancy and selected environmental factors. *International Journal of Epidemiology*, 3:263-70.
- SAXÉN, I., 1975. Epidemiology of cleft lip and palate. An attempt to rule out correlations. *British Journal of Preventive Social Medicine*, 29:103-10.
- SCHNITZER, P. G.; OLSHAN, A. F.; SAVITZ, D. A . & ERICKSON, J.D., 1995. Validity of mother's report of father's occupation in a study of paternal occupation and congenital malformations. *American Journal of Epidemiology*, 141:872-877.
- SENEKJIAN, E.K.; POTKUL, R.K.;FREY, K. & HERBST,A. L., 1990. Infertility among daughters either exposed or not exposed to diethylstilbestrol. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 158:493-498.
- SHARDEIN, J.L.,1980. Congenital abnormalities and hormones during pregnancy: a clinical review. *Teratology*, 22:251-70.
- SHAW, G & GOLD, E. B., 1988. Methodological considerations in the study of parental occupational exposures and congenital malformations in offspring. *Scandinavian Journal Work and Environmental Health*, 14:344-55.
- SHAW, G & GOLD, E.B., 1988. Methodological considerations in the study of parental occupational exposures and congenital malformations in offspring. *Scandinavian Journal Work and Environmental Health*, 14:344-55.
- SHAW, G. M.; CROEN, L. A. & CURRY, C. J., 1991. Isolated oral cleft malformations: association with maternal and infant characteristics in a California population. *Teratology*, 43:22-228.
- SHAW, G.;WASSERMAN, C.R.; O'MALLEY, C.D.; LAMMER, W.J. & FINNELL, R.H., 1996. Orofacial clefts, parental cigarette smoking, and transforming growth factor-alfa gene variants. *American Journal of Human Genetics*. 58:551-561.
- SHAW, G.M.; WASSERMAN, C. R.; O' MALLEY, C. D.; NELSON, V. & JACKSON, R. J., 1999. Maternal pesticide exposure from multiple sources and selected congenital anomalies. *Epidemiology*, 10:60-6.
- SHIANG, R.; LIDRAL, A.C.; ARDINGER, H.H.; BUETOW, K.H.; ROMITI, P.A.; MUNGER, R.G. & MURRAY, J.C., 1993. Association of transforming growth-factor alpha gene polymorfisms with nonsyndromic cleft palate only (CPO). *American Journal of Human Genetics*, 53:836-43.

- SIMPSON, W. J., 1957. A preliminary report on cigarette smoking and the incidence of prematurity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 73:808-815.
- SPIELSON, S.V.; KIM, H.J.E. & CHUNG, K.C., 2001. Association between maternal diabetes mellitus and newborn oral clefts. *Annals of Plastic Surgery*, 47:477-481.
- STEIN, J.; MULLIKEN, J.B.; STAL, S.; GASSER, D.L.; MALCOLM, S.; WINTER, R.; BLANTON, S.H. & AMOS, C., 1995. Nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: evidence of linkage to BCL3 in 17 multigenerational families. *American Journal of Human Genetics*, 57:257-272.
- STOLL, C.; ALEMBIK, Y.; DOTT, B. & ROTH, M.P., 1992. Epidemiological and genetic study in 207 cases of oral clefts in Alsace, north-eastern France. *Journal of Medical Genetics*, 58:551-61.
- STREISSGUTH, A. P.; LANDESMAN-DWYER, S.; MARTIN, J.C. & SMITH, D.W., 1980. Teratogenic effects of alcohol in human and laboratory animal. *Science*, 209:353-61.
- SULIK, K. K.; COOK, C. S. & WEBSTER, W. S., 1988. Teratogens and craniofacial malformations: relationships to cell death. *Development*, suppl 103:213-232.
- TEN CATE, A.R. 1988. *Histologia Bucal, desenvolvimento, estrutura, função*. pp. 11-34. 2^a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- TIKKANEN, J. & HEINONEN, O. P., 1991. Maternal exposure to chemical and physical factors during pregnancy and cardiovascular malformations in offspring. *Teratology*, 43: 591-600
- TOLAROVÁ, M. M & CERVENKA, J., 1998. Classification and birth prevalence of orofacial clefts. *American Journal of Medical Genetics*, 75:126-37
- van ROOIJ, I. A. ; WEGERIF, M.J.; ROELOFS, H.M., 2001. Smoking, genetic polymorphisms in biotransformation enzymes, and nonsyndromic oral clefting: a gene environment interaction. *Epidemiology*, 12:502-7.
- WEBSTER, W. S. & EDWARDS, M.J. , 1984. Hyperthermia and the induction of neural tube defects in mice. *Teratology*, 29:417-425.
- WERB, P.; SCURRY, J.; OSTÖR, A.; FORTUNE, D. & ATTWOOD, H., 1992. Survey of congenital tumors in perinatal necropsies. *Pathology*, 24:247-33.
- WERLER, M.M.; HAYES, C.; LOUIK, C.; SHAPIRO, S. & MITCHELL, A. A., 1999. Multivitamin supplementation and risk of birth defects. *American Journal of Epidemiology*, 150:675-682.

- WERLER, M.M.; LAMMER, E.J.; ROSEMBERG, L. & MITCHELL, A.A., 1990. Maternal cigarette smoking during pregnancy in relation to oral clefts. *American Journal of Epidemiology*, 132:926-32.
- WYSZYNSKI, D. F.; DUFFY, D.L. & BEATY, T.H., 1997. Maternal cigarette smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Cleft Palate and Craniofacial Journal*, 34:206-210.
- WYSZYNSKI, D. F. & BEATY, T.H., 1996. Review of the role of potential teratogens in the origin of human nonsyndromic oral clefts. *Teratology*, 53:309-17.
- ZHANG, J. & CAI, W. W., 1993. Association of the common cold in the first trimester of pregnancy with birth defects. *Pediatrics*, 92:559-563.

ANEXOS

ANEXO 1

Divisão territorial do Estado do Rio de Janeiro, segundo www.cide.rj.gov.br, com percentual de casos/controles oriundos de cada região

Região /município do Estado do Rio de Janeiro	Região /município do Estado do Rio de Janeiro
<p>Baía da Ilha Grande (1,5%) Angra dos Reis * Parati</p>	<p>Norte Fluminense (4,0%) Campos dos Goytacazes * Conceição do Macabu Macaé Quissamã São Fidelis São João da Barra</p>
<p>Baixada Litorânea (4,0%) Araruama Arraial do Cabo Cabo Frio * Cachoeiras do Macacu Casimiro de Abreu Rio Bonito São Pedro da Aldeia Saquarema Silva Jardim</p>	<p>Metropolitana (80,0%) Duque de Caxias Itaboraí Itaguaí Magé Mangaratiba Maricá Nilópolis Niterói Nova Iguaçu Paracambi Rio de Janeiro * São Gonçalo São João do Meriti</p>
<p>Centro-Sul Fluminense (0,4%) Engenheiro Paulo de Frontin Mendes Miguel Pereira Paraíba do Sul Paty de Alferes Sapucaia Três Rios * Vassouras</p>	<p>Noroeste Fluminense (1,8%) Bom Jesus do Itabapoana Cambuci Italva Itaocara Itaperuna * Lage do Muriaé Miracema Natividade Porciúncula Santo Antônio de Pádua</p>
<p>Médio Paraíba (4,3%) Barra do Pirai Barra Mansa Itatiaia Pirai Resende Rio Claro Rio das Flores Valença Volta Redonda *</p>	<p>Serrana (4,0%) Bom Jardim Cantagalo Carmo Cordeiro Duas Barras Nova Friburgo Petropolis * Santa Maria Madalena São José do Vale do Rio Preto São Sebastião do Alto Sumidouro Teresópolis Trajano de Morais</p>

* principal cidade da região, selecionada para identificação do(s) hospital(is) fonte de controles.

ANEXO 2

S/CRH

Requisição de 15:00 horas

Em 11/07/99

Nome CATARINEY LAZ BASTISTA
Açúcar de Administração

Matricula Matrícula 150255-3
Coordenadora de Recursos Humanos

Genhora Coordenadora da S/CRH.

Ofício S/SSS/CAP.3.1/HNL nº 094

Data da autuação Fis 05
03/05/99

Rubrica *[Assinatura]*

Trata o presente da solicitação da servidora ISABEL CRISTINA G. LEITE, ODONTÓLOGA, para realizar a pesquisa intitulada: "ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO DE EXPOSIÇÕES AMBIENTAIS E OCUPACIONAIS E A OCORRÊNCIA DE FENDAS LABIO-PALATINAS EM UMA AMOSTRA HOSPITALAR", no Hospital Municipal Nossa Senhora do Loreto, no período de setembro de 1999 a outubro de 2000.

Este é um estudo caso-controle que tem como objetivo uma análise exploratória dos fatores ocupacionais e ambientais associados a ocorrência de fendas lábios-palatinas. Utiliza como instrumento uma entrevista retrospectiva com a mãe da criança, acerca de exposições a fatores teratogênicos no ambiente de trabalho e/ou no lar, as quais tenha sido submetida antes ou durante o primeiro trimestre da gravidez. A amostra incluirá 760 indivíduos (390 casos e 390 controles).

Consideramos relevante a realização deste estudo, pois a ocorrência de fendas lábio-palatinas, devido a exposições ambientais e ocupacionais, no Brasil, ainda não foi documentada. Desta forma, tal pesquisa irá estimular a criação de mecanismos de proteção e prevenção, especialmente materna, a estes fatores de risco.

Serão obedecidos os critérios éticos relacionados a utilização da entrevista como instrumento para levantamento de dados.

Ressaltamos que este estudo não acarretará ônus para esta Secretaria, bem como obtive autorização dos seus superiores hierárquicos.

Solicitamos encaminhamento ao Senhor Secretário para apreciação e autorização.

Em 11 de agosto de 1999.

[Assinatura]
ANA PAULA VIANNA DA SILVA
Secretário II
S/CRH/DRH
Matr. 10/141.264-2

[Assinatura]
CELSO NASCIMENTO DE CARVALHO
Coordenador II
Coordenação de Desenvolvimento de Recursos Humanos
Coordenadora de Recursos Humanos - SMS
Mat. 11/166.113-1

Senhor Secretário,

Face o exposto pela Coordenação de Desenvolvimento de Recursos Humanos, solicitamos apreciação e autorização de Vossa Senhoria.

Em 12 de agosto de 1999.

SMS / CABINETE

Requisição de 10:00 horas

Em 13/08/99

Nome *[Assinatura]*

Matricula 22/140440

Expediente 16 08 55

[Assinatura]
13.8.99

MARIA ISABEL MARQUES TEIXEIRA
Coordenador I
Coordenadora de Recursos Humanos
Secretaria Municipal de Saúde
Matr. 53/160.240-6

ANEXO 3



PREFEITURA
DA CIDADE DO RIO DE
JANEIRO
HOSPITAL MUNICIPAL SOUZA AGUIAR

COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA

Dra Maria Cristina do V. Freitas. Serra
Presidente

CEP - Memo nº 07/99 Rio de Janeiro, de de 1999

Dr. César Cardoso de Oliveira
Médico

Do: Presidente do CEP
A (o) Sr. (a) Pesquisador (a) :

Dr. José Júlio do Rego Monteiro Filho
Médico

Assunto : Parecer sobre Projeto de Pesquisa

Dr. Valter Javaroni
Médico

Sr. (a) Pesquisador (a)

Dr. Rossi Murilo da Silva
Médico

Informo a V.Sas, que o CEP constituído nos Termos de Resolução nº 196/96 Conselho Nacional de Saúde e, devidamente registrado na Comitê Nacional de Ética em Pesquisa, recebeu, analisou e emitiu parecer sobre a documentação referente ao protocolo de pesquisa e seu respectivo termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme abaixo discriminado:

Dr. José Fernando Guedes Corrêa
Médico

Dr. Marco Aurélio M. Albuquerque Lima
Médico

Título do Projeto: – ESTADO DA ASSOCIAÇÃO DE EXDPOSIÇÕES AMBIENTAIS E OCUPACIONAIS E A OCORRENCIA DE FENDAS LÁBIO-PALATINAS EM UMA AMOSTRA HOSPITALAR

REV Carlos Alberto Chaves Fernandes
Teólogo e Pastor

Prof. Wanderley da Silva
Filósofo

Prof. Rodolpho Guitiery Nogueira
Sociólogo

PESQUISADOR RESPONSÁVEL : PROF.ª ISABEL CRISTINA G. LEITE

Sra. Elizabeth Nuniz Ferreira
Nutricionista

Data de apreciação do parecer: 22/06/99

Sra. Eliane Lazzaroni Moraes
Farmacêutica

Relator do parecer: Marco Aurélio Lima

Sra. Sueli de Fátima Bender
Enfermeira

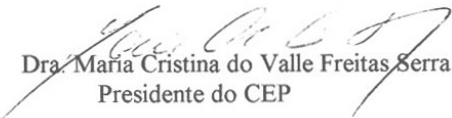
Parecer “APROVADO”

Sra. Rachel Cheriti Klang
Psicóloga

Sra. Sonia Maria Moreira da Cunha
Assistente Social

Atenciosamente,

Sra. Sandra Pereira Rial Carril
representará os usuários


Dra. Maria Cristina do Valle Freitas Serra
Presidente do CEP

ANEXO 4

Ministério da Saúde
Comitê de Ética
Fundação Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro, 05 de maio de 2000.

PARECER O27/99**IDENTIFICAÇÃO**

Projeto: *Estudo da Associação de Exposições Ambientais e Ocupacionais e a Ocorrência de Fendas Lábio-Palatinas em uma Amostra Hospitalar* (Tese de Doutorado)

Doutoranda: Isabel Cristina Gonçalves Leite

Orientadora: Francisco José Roma Paumgarten

Instituição: Escola Nacional de Saúde Pública/Fundação Oswaldo Cruz

Data de Apresentação ao CEP: 25/11/99

As exigências feitas pelo Comitê de Ética em Pesquisa da ENSP, em parecer emitido no dia 18 de janeiro de 2000, foram devidamente satisfeitas. Adicionalmente, sugerimos somente que, no *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido* apresentado, seja provido o endereço institucional do pesquisador, de modo que ele possa ser localizado pelo entrevistado/responsável. Lembramos ainda que o *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido* também deve ser assinado pelo pesquisador principal, e uma cópia deve ser dada ao entrevistado/responsável.

PARECER: APROVADO


Margareth Crisóstomo Portela
 Coordenadora da Comitê de Ética em Pesquisa
 ENSP/FIOCRUZ

ANEXO 5

Termo de Consentimento pós-informação para participação em projeto de pesquisa

As informações contidas neste foram fornecidas pela realizadora do projeto (*Isabel Cristina Gonçalves Leite*), com o objetivo de firmar acordo por escrito mediante o qual o responsável legal pelo menor, voluntário da pesquisa, autoriza a sua participação, com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos e riscos a que se submeterá, com capacidade de livre arbítrio e sem qualquer coação.

1. Título preliminar do trabalho: “Estudo da associação de exposições ambientais e ocupacionais e a ocorrência de fendas lábio-palatinas em uma amostra hospitalar”.
2. Objetivo principal: Definir um modelo parcimonioso de predição da ocorrência de fendas orofaciais típicas para a série de casos estudados em hospitais específicos no Brasil, com destaque para exposições ocupacionais e ambientais
3. Justificativa/Benefícios: No Brasil, a situação de exposições ambientais e ocupacionais e a ocorrência de fendas lábio-palatinas parece não ter sido ainda documentada. Dessa forma, tal pesquisa pretende traçar, exploratoriamente, um conjunto de exposições de risco, estimulando a criação de mecanismo de proteção, especialmente materna, a estes fatores de risco.
4. Procedimentos: Serão realizadas entrevistas retrospectivas, preferencialmente com a mãe da criança, com perguntas em torno de exposições no ambiente de trabalho e no lar, às quais , mãe e/ou pai tenham sido submetidas previamente ou no primeiro trimestre de gravidez.
5. Riscos esperados: Não são esperados quaisquer riscos físicos para o voluntário em decorrência da realização das entrevistas.

6. Obrigações dos voluntários: Permitir a aplicação da entrevista, através de respostas que reproduzam a realidade.

7. Informações adicionais: Os voluntários têm a garantia de que receberão respostas às suas perguntas e esclarecimentos das dúvidas sobre o estudo (riscos, benefícios, andamento e resultados) sempre que preciso. Os voluntários não serão identificados na publicação do trabalho em revista especializada e têm liberdade de retirar o seu consentimento a qualquer momento, deixando de participar do estudo, sem prejuízos em seu tratamento.

8. Consentimento pós-informação:

Eu, _____, responsável pelo menor _____, certifico que, tendo lido as informações prévias e tendo sido suficientemente esclarecido pelos responsáveis sobre todos os itens, estou plenamente de acordo com a realização do estudo, autorizando minha participação como voluntário.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de ____.

Assinatura do responsável pelo menor

Número da carteira de identidade do responsável

Assinatura do pesquisador

Contato com o pesquisador: Rua Leopoldo Bulhões, 1480/821 - Manguinhos - RJ

ANEXO 6

Fundação Oswaldo Cruz
Escola Nacional de Saúde Pública
Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde

Estudo da associação de exposições ambientais e ocupacionais e a ocorrência de fendas lábio-palatinas em uma amostra hospitalar

Doutoranda: Dr^a. Isabel Cristina Gonçalves Leite

Orientador : Dr. Francisco Paumgarten

Segundo orientador: Dr. Sérgio Koifman

Meu nome é _____. Estou trabalhando na coleta de dados para um trabalho que desenvolvo na FIOCRUZ sobre associação de exposições ambientais e ocupacionais e o estado de saúde de pessoas hospitalizadas. Para isto, gostaria de fazer-lhe algumas perguntas, assegurando que qualquer informação que a senhora ou sua família fornecer será considerada confidencial¹. A senhora concordaria em participar deste estudo? Serão feitas perguntas sobre seu ambiente de trabalho, bem como o de casa e hábitos, num período de um ano antes da gravidez deste filho até o primeiro trimestre da gestação. Também são incluídas perguntas da mesma natureza com relação ao pai da criança. Você concorda?

Horário de início:

Identificação

1. Tipo

1. Caso NS Loreto

2. Controle

2. Classificação:

1. Fissura forame pré-incisivo unilateral direita

2. Fissura forame pré-incisivo unilateral esquerda

3. Fissura forame pré-incisivo bilateral

4. Fissura transforame incisivo unilateral direita

5. Fissura transforame incisivo unilateral esquerda

6. Fissura transforame incisivo bilateral

7. Fissura pós-forame incisivo

9. Outra condição: _____ (para controles)

2. Nome da responsável: _____ (parentesco = _____)

3. Endereço de contato:

4. Telefones de contato:

¹ Adaptado do trabalho de campo *Fatores de risco para tumores de cérebro na infância*, FIOCRUZ

5. Escolaridade da responsável: A senhora estudou até que série?

- | | |
|-----------------------------|--------------------------|
| 1. Analfabeta | 5. Segundo grau completo |
| 2. Primeiro grau incompleto | 6. Superior incompleto |
| 3. Primeiro grau completo | 7. Superior completo |
| 4. Segundo grau incompleto | 8. Pós graduada |

6. Nome da criança: _____

7. Sexo da criança:

1. Fem 2. Masc

8. Cor da criança:

1. Branco 2. Negro 3. Mulato 4. Amarelo 5. Vermelho

9. Data de nascimento da criança: ___/___/___

10. Qual é a idade de seu filho? : ___ (meses)

11. Idade dos responsáveis (anos completos) Quantos anos você tinha quando nasceu seu(ua) filho(a)?:

Mãe: _____

Pai: _____

12. Em que cidade nasceu a criança?:

13. Hospital de encaminhamento: Qual hospital encaminhou vocês para aqui?

15. A senhora e o pai da criança têm algum parentesco? Qual?

1. Sim 2. Não

16. Existe história de malformação congênita na sua família ou na família do pai da criança?

Existe algum caso de defeito ao nascimento na sua família ou na do pai da criança?

1. Sim, na família do pai
 2. Sim, na família da mãe
 3. Não
 4. Nas duas famílias

Especificar: _____

OBS. Com quanto tempo a senhora ficou sabendo de sua gravidez? _____ semanas

26. A senhora fazia uso algum destes produtos para maquiagem ou limpeza de pele ou cabelo um ano antes da gestação?

Tipo do produto	Nome do produto	Frequência		
		diário	ocasional	sazonal (época)
creme para o rosto				
creme para o corpo				
creme contra estrias				
loção ou óleo				
protetor solar cremoso				
bronzeador cremoso				
repelentes líquidos				
base líquida				
base cremosa				
baton				
rouge ou blush				
delineador				
sombra				
esmalte de mão				
tintura ou outro produto para tingir cabelos				
alisante de cabelos				
outros				

27. A senhora fazia uso algum destes produtos para maquiagem ou limpeza de pele ou cabelo durante o primeiro trimestre da gestação?

Tipo do produto	Nome do produto	Frequência		
		diário	ocasional	sazonal (época)
creme para o rosto				
creme para o corpo				
creme contra estrias				
loção ou óleo				
protetor solar cremoso				
bronzeador cremoso				
repelentes líquidos				
base líquida				
base cremosa				
baton				
rouge ou blush				
delineador				
sombra				

49. Um ano antes da gestação, a senhora fez uso de algum destes medicamentos? (Indicando o nome da droga):

nome da droga

Analgésicos (remédio para dor: ex. Dorflex, Aspirina, Tylenol, Dorico, Novalgina, Postan) ___

Antibacterianos (remédio contra infecção por bactéria: ex. Ampicilina, Sulfas, Penicilina)___

Anticonvulsivantes (remédio contra convulsões, desmaios: ex. Gardenal, Tegretol)___

Antiespasmódicos e antidiarréicos (ex. Imosec, Colestase)___

Antifúngicos (remédios contra micoses/orais: ex. Nistatina, Nizoral, Micostatin, Omcilom)___

Antieméticos (remédios para enjôo: ex. Plasil, Dramin) ___

Anti-histamínicos (remédio contra alergia: ex. Polaramine)___

Anti-hipertensiva (remédio contra pressão alta: ex. Aldomet)___

Antiinflamatórios (ex. Voltaren, Cataflan)___

Costicosteróides (ex. Decadron, Celestone,Celestamine) ___

Complexos vitamínicos ___

Hipnóticos e tranquilizantes (ex. Diazepan, Lorax)___

Homeopatia ___

Hormônios esteróides (qualquer um) ___

Contraceptivos orais/injetáveis (usa pílulas) ___

Progesterona ou fertilizantes ___

Vacinas ___

Qualquer droga (mesmo não específica) ___

Remédio caseiros (chás) ___ (especificar) _____

50. Durante o primeiro trimestre da gestação, a senhora fez uso de algum destes medicamentos? (Indicando o nome da droga):

nome da droga

Analgésicos ___

Antibacterianos ___

Anticonvulsivantes ___

Antiespasmódicos e antidiarréicos ___

Antifúngicos (orais) ___

Antieméticos(remédio para enjôo) ___

Anti-histamínicos (remédio contra alergia) ___

Anti-hipertensivo (remédio contra pressão alta)___

Antiinflamatórios ___

Costicosteróides (ex. Decadron, Celestone,Celestamine) ___

Complexos vitamínicos ___

Hipnóticos e tranquilizantes ___

Homeopatia ___

Hormônios esteróides (qualquer um) ___

Contraceptivos orais/injetáveis (usa pílula) ___

Progesterona ou fertilizantes ___

Variáveis relativas à aceitação e evolução da gravidez

65. Esta gravidez foi planejada? A senhora queria ficar grávida naquela época?

1. Sim 2. Não _____

66. Mesmo que ela não tenha sido planejada, ela foi desejada pela senhora?

1. Sim 2. Não _____

67. A senhora se sentiu, física ou emocionalmente, tensa durante o período de gravidez?(tomando, quando possível, como referência gravidezes prévias.)

1. Nunca
 2. Raramente _____
 3. De vez em quando
 4. Sempre

68. A senhora pensou em aborto durante esta gravidez? (Caso **sim**, como?)

1. Sim 2. Não _____

69. Em algum momento da gravidez, a senhora apresentou:

	Sim	Não
Perda de sangue		
Contrações prematuras		
Ameaça de aborto		
Placenta prévia		
Excesso de líquido amniótico		
Deslocamento prematuro de placenta		
Anemia		
Pré-eclâmpsia		
Outros (qual?)		

70. Quanto tempo durou esta gestação (período normal de 40 semanas)? _____ semanas

Caso não saiba:

1. No tempo certo
 2. Antes do tempo _____
 3. Depois do tempo

71. Em algum momento, a gravidez esteve em perigo?

1. Sim 2. Não _____

Questionário Específico para dona-de-casa (referente a primeiro trimestre)

1. É um trabalho de tempo integral?

1. Sim 2. Não _____

Se sim quantas horas/semana _____/semana

2. 1. É um trabalho de tempo parcial?

1. Sim 2. Não _____

Se sim quantas horas/semana _____/semana

3. Poderia descrever o local onde a senhora trabalhava usualmente?

casa

apartamento

quarto cozinha área de serviço

sala banheiro quintal

garagem varanda outros _____

1. A senhora podera descreve suas tarefas?

	sim	não
lavar roupa		
lavar louça		
lavar banheiro		
limpeza do chão		
limpeza chã/cozinha		
limpeza azulejo		
limpeza de móveis		
cozinhar		

Produtos utilizados:

5. Se lava roupas,

Lava roupas de trabalho (uniforme) do marido/família?

1. Sim 2. Não _____

Como?

1. Manual 2. Máquina de lavar 3. Ambos _____

Quais trabalhos estas pessoas desempenham?

6. Quais destas substâncias a senhora esteve exposta ou manipulou?

produtos	sim	não
Aguarraz		
Solventes		
Colas		
Produtos de limpeza		
Produtos desinfetantes		
Hipoclorito de sódio		
Gasolina		
Álcool		
Petróleo/querosene		
Pesticidas/Inseticidas/Raticidas		

Questionário específico para trabalhador na agricultura/jardineiro

1. Como o senhor poderia classificar a fazenda ou local em que trabalha?

Classificação	sim	não
Horticultura		
Criação de animais		
Jardinagem		
Silvicultura		
Outros, especifique		

2. Que animais são criados onde o senhor trabalha?

Animais	sim	não
nenhum		
gado leiteiro		
gado de corte		
porcos		
ovelhas e cabras		
frangos		
outros, especificar		

3. O senhor está envolvido com a desinfecção de animais?

1. Sim
2. Não

4. Se **sim**, qual é o tratamento que geralmente aplica?

Tratamento	sim	não
compostos de arsênico		
DDT		
outros, especificar		

5. Ocorreu alguma epidemia (doença) entre os animais da fazenda (sítio, chácara) enquanto o senhor trabalhava lá?

1. Sim
2. Não
3. Não sabe

6. Se **sim**, quais epidemias (doenças)?

Doença _____ Tipo de animal _____

7. Qual tipo de horticultura o senhor cuida?

Horticultura	sim	não
nenhum		
cereais, especificar abaixo		
videira		
cogumelos		
frutas, especificar abaixo		

