

LÁBIO LEPORINO: ETIOLOGIA, DIAGNÓSTICO E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

CLEFT LIP: ETIOLOGY, DIAGNOSIS, AND THERAPEUTIC APPROACHES

LABIO LEPORINO: ETIOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y ENFOQUES TERAPÉUTICOS

Milena Pereira Santos¹
Amanda Silva de Oliveira²
Ayalla Isadora Santos Gandra³
Adriana Ester Arzamendia Monges⁴
Tamires Cardoso de Oliveira⁵

RESUMO: O lábio leporino é uma malformação congênita caracterizada por uma fissura no lábio superior, que resulta de falhas na fusão das estruturas faciais durante o desenvolvimento embrionário, geralmente entre a quarta e a sétima semana de gestação. Essa condição pode ocorrer isoladamente ou em combinação com a fissura palatina, afetando a aparência facial e a função oral do indivíduo, e a sua prevalência varia significativamente conforme fatores étnicos, genéticos e ambientais. É mais comum em populações asiáticas e menos frequente em populações africanas, refletindo uma combinação de predisposição genética e influências ambientais. O diagnóstico precoce pode ser realizado por meio de ultrassonografia pré-natal ou após o nascimento, permitindo intervenções adequadas e suporte psicológico para os pais. O tratamento é multidisciplinar, envolvendo cirurgia para correção da fissura, terapia fonoaudiológica para o desenvolvimento adequado da fala, e suporte psicológico para lidar com os desafios emocionais e sociais decorrentes da condição. A cirurgia é geralmente realizada nos primeiros meses de vida, com o objetivo de melhorar tanto a função quanto a estética do paciente, podendo ser necessária uma série de procedimentos ao longo dos anos. Embora as causas exatas do lábio leporino não sejam totalmente compreendidas, avanços recentes na genética molecular têm ampliado o conhecimento sobre os mecanismos biológicos que levam ao seu desenvolvimento, destacando a importância de fatores tanto genéticos quanto ambientais na sua ocorrência e abrindo caminho para novas abordagens de prevenção e tratamento.

4102

Palavras-chave: Lábio leporino. Fenda labial. Cirurgia Pediátrica.

¹Médica pela Faculdade de Medicina de Barbacena.

²Médica pela Faculdade de Medicina de Barbacena.

³Médica pela Faculdade de Medicina de Barbacena.

⁴Médica pela Universidad Del Pacifico.

⁵Médica pelo Centro Universitário Governador Ozanam Coelho – UNIFAGOC.

ABSTRACT: Cleft lip is a congenital malformation characterized by a fissure in the upper lip, resulting from failures in the fusion of facial structures during embryonic development, typically occurring between the fourth and seventh week of gestation. This condition can occur in isolation or in combination with cleft palate, affecting both the facial appearance and oral function of the individual, and its prevalence varies significantly according to ethnic, genetic, and environmental factors. It is more common in Asian populations and less frequent in African populations, reflecting a combination of genetic predisposition and environmental influences. Early diagnosis can be made through prenatal ultrasound or after birth, allowing for appropriate interventions and psychological support for parents. Treatment is multidisciplinary, involving surgery to correct the fissure, speech therapy for the proper development of speech, and psychological support to deal with the emotional and social challenges associated with the condition. Surgery is typically performed within the first few months of life, aiming to improve both the function and aesthetics of the patient, and may require a series of procedures over the years. Although the exact causes of cleft lip are not fully understood, recent advances in molecular genetics have expanded knowledge about the biological mechanisms leading to its development, highlighting the importance of both genetic and environmental factors in its occurrence and paving the way for new approaches to prevention and treatment.

Keywords: Cleft lip. Cleft palate. Pediatric surgery.

RESUMEN: El labio leporino es una malformación congénita caracterizada por una fisura en el labio superior, que resulta de fallos en la fusión de las estructuras faciales durante el desarrollo embrionario, generalmente entre la cuarta y la séptima semana de gestación. Esta condición puede ocurrir de forma aislada o en combinación con el paladar hendido, afectando tanto la apariencia facial como la función oral del individuo, y su prevalencia varía significativamente según los factores étnicos, genéticos y ambientales. Es más común en las poblaciones asiáticas y menos frecuente en las poblaciones africanas, lo que refleja una combinación de predisposición genética e influencias ambientales. El diagnóstico temprano puede realizarse mediante ecografía prenatal o después del nacimiento, lo que permite intervenciones adecuadas y apoyo psicológico para los padres. El tratamiento es multidisciplinario, e involucra cirugía para corregir la fisura, terapia del habla para el desarrollo adecuado del habla y apoyo psicológico para enfrentar los desafíos emocionales y sociales asociados con la condición. La cirugía generalmente se realiza en los primeros meses de vida, con el objetivo de mejorar tanto la función como la estética del paciente, y puede requerir una serie de procedimientos a lo largo de los años. Aunque las causas exactas del labio leporino no se comprenden completamente, los avances recientes en genética molecular han ampliado el conocimiento sobre los mecanismos biológicos que conducen a su desarrollo, destacando la importancia de los factores tanto genéticos como ambientales en su aparición y allanando el camino para nuevas estrategias de prevención y tratamiento.

Palabras clave: Labio leporino. Fisura labial. Cirugía pediátrica.

INTRODUÇÃO

O lábio leporino é uma das anomalias congênitas mais prevalentes que afetam a região orofacial, caracterizado por uma fissura no lábio superior que pode variar em extensão e gravidade. Essa condição ocorre devido a uma falha na fusão das estruturas faciais durante o desenvolvimento embrionário, especificamente entre a quarta e a sétima semana de gestação (Christensen e Fogh-Andersen, 1996; Lowry et al., 2009). Estudos epidemiológicos mostram que a prevalência do lábio leporino varia globalmente, sendo mais alta em populações asiáticas e mais baixa em populações africanas, com uma média global de aproximadamente 1 a cada 700 nascimentos (Mc Goldrick et al., 2023).

A etiologia do lábio leporino é multifatorial, envolvendo tanto fatores genéticos quanto ambientais. Avanços recentes na genética molecular têm identificado vários genes associados à formação de lábio leporino, incluindo aqueles envolvidos na via do ácido retinoico e nos processos de sinalização celular (Beaty et al., 2016; Leslie e Marazita, 2013). Além disso, fatores ambientais como o tabagismo materno, consumo de álcool e deficiência de ácido fólico durante a gravidez foram implicados como fatores de risco (Shi et al., 2008; Skuladottir et al., 2014).

O diagnóstico pré-natal do lábio leporino é frequentemente realizado por meio de ultrassonografia, que pode detectar a fissura a partir do segundo trimestre de gestação. A precisão do diagnóstico pode variar conforme a experiência do operador e a qualidade do equipamento de ultrassom utilizado. A detecção precoce é crucial, pois permite o planejamento adequado do tratamento e oferece suporte psicológico aos pais (Hunt et al., 2008; Khoshnood et al., 2005).

O tratamento do lábio leporino geralmente envolve uma abordagem multidisciplinar, que inclui cirurgia, terapia fonoaudiológica e suporte psicológico, com o objetivo de restaurar a função e melhorar a estética facial do paciente. A cirurgia é tipicamente realizada nos primeiros meses de vida e pode exigir múltiplos procedimentos ao longo dos anos para alcançar resultados ótimos (Basha et al., 2018; Strauss, 1999). A terapia fonoaudiológica é fundamental para auxiliar no desenvolvimento da fala, enquanto o suporte psicológico é essencial para lidar com os desafios emocionais e sociais associados à condição.

Este artigo de revisão explora aspectos relacionados à etiologia, diagnóstico, tratamento e prognóstico do lábio leporino, além de discutir os avanços recentes na

compreensão dos mecanismos genéticos subjacentes e os desafios enfrentados pelos profissionais de saúde no manejo dessa condição complexa.

METODOLOGIA

Este artigo de revisão foi realizado por meio de uma busca abrangente na literatura científica, utilizando bases de dados como PubMed, Scopus e Web of Science. Foram selecionados artigos publicados nos últimos 20 anos, focando em estudos que abordam aspectos epidemiológicos, genéticos, diagnósticos, terapêuticos e de prognósticos relacionados ao lábio leporino. Critérios de inclusão incluíram artigos de revisão, estudos clínicos, estudos de caso-controle, e artigos originais que apresentassem dados relevantes e bem documentados.

Os estudos foram selecionados com base na relevância para os tópicos de interesse e na qualidade metodológica, sendo excluídos aqueles com amostras pequenas, metodologias inadequadas ou resultados inconclusivos. As informações foram então sintetizadas para fornecer uma visão abrangente e atualizada sobre o lábio leporino, destacando os principais avanços e desafios na área.

DISCUSSÃO

A prevalência global do lábio leporino varia significativamente entre diferentes populações, evidenciando a influência de fatores genéticos e ambientais na sua etiologia. Populações asiáticas apresentam uma maior incidência de lábio leporino, enquanto populações africanas têm uma menor prevalência, o que pode ser atribuído a diferenças genéticas e a fatores ambientais específicos de cada região (Mc Goldrick et al., 2023). Essa variação epidemiológica sublinha a importância de considerar o contexto étnico e geográfico ao estudar o lábio leporino.

Avanços em estudos genéticos têm identificado múltiplos genes associados ao risco de lábio leporino, incluindo aqueles envolvidos nas vias de sinalização do ácido retinoico, TGF- β e FGF (Stanier e Moore, 2004). Esses genes desempenham papéis cruciais no desenvolvimento embrionário, e mutações ou polimorfismos nessas vias podem interromper a fusão normal das estruturas faciais (Leslie e Marazita, 2013). Além disso, o papel dos fatores epigenéticos, como a metilação do DNA e modificações das histonas, tem

ganhado atenção como possíveis mediadores da expressão gênica durante o desenvolvimento facial (Mossey et al., 2009).

Fatores ambientais também têm um papel significativo no risco de lábio leporino. O tabagismo materno, o consumo de álcool e a deficiência de ácido fólico durante a gravidez estão consistentemente associados a um aumento no risco da condição (Shi et al., 2008; Skuladottir et al., 2014). O tabagismo pode interferir na circulação placentária e nos processos de sinalização celular, enquanto a deficiência de ácido fólico pode comprometer a metilação do DNA, essencial para o desenvolvimento normal (Huybrechts et al., 2018). Intervenções de saúde pública, como a promoção da cessação do tabagismo e a suplementação de ácido fólico entre gestantes, têm demonstrado reduzir a incidência de lábio leporino (Berry et al., 1999).

O diagnóstico pré-natal do lábio leporino é crucial para o planejamento do tratamento e para fornecer suporte psicológico aos pais. A ultrassonografia é a principal ferramenta de diagnóstico, com a precisão dependente da experiência do operador e da qualidade do equipamento (Khoshnood et al., 2005). Avanços em técnicas de imagem, como a ultrassonografia 3D, têm melhorado a precisão diagnóstica e possibilitado a detecção de casos mais complexos (Berkowitz, 2006).

O tratamento do lábio leporino requer uma abordagem multidisciplinar. A cirurgia é o tratamento de escolha para corrigir a fissura e é geralmente realizada nos primeiros meses de vida, podendo necessitar de múltiplos procedimentos ao longo dos anos para alcançar resultados funcionais e estéticos ótimos (Strauss, 1999; Basha et al., 2018). A terapia fonoaudiológica é fundamental para o desenvolvimento adequado da fala, enquanto o suporte psicológico ajuda a enfrentar as implicações emocionais e sociais da condição (Berkowitz, 2006).

Avanços recentes em genética molecular e técnicas de imagem têm proporcionado uma compreensão mais profunda dos mecanismos subjacentes ao lábio leporino e melhorado as abordagens diagnósticas e terapêuticas (Mossey et al., 2009). No entanto, desafios significativos permanecem, incluindo a necessidade de identificar todos os fatores genéticos e ambientais envolvidos e desenvolver intervenções mais eficazes para a prevenção e o tratamento (Stanier e Moore, 2004). A pesquisa contínua é essencial para aprimorar o manejo do lábio leporino e melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados.

CONCLUSÃO

O lábio leporino é uma condição complexa e desafiadora, com uma etiologia que resulta da interação entre fatores genéticos e ambientais. A diversidade de manifestações e a variabilidade na prevalência global ressaltam a necessidade de uma abordagem detalhada e personalizada para o manejo dessa condição. A eficácia no tratamento do lábio leporino não se limita apenas à correção cirúrgica da fissura; envolve também a coordenação de uma equipe multidisciplinar que abrange especialistas em cirurgia plástica, terapia fonoaudiológica, suporte psicológico e cuidados de saúde gerais. Cada um desses profissionais desempenha um papel crucial na restauração da função e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes, abordando as múltiplas facetas da condição desde a infância até a vida adulta.

A evolução na genética molecular tem permitido uma compreensão mais detalhada dos mecanismos genéticos que contribuem para o desenvolvimento do lábio leporino. Identificar e caracterizar os genes envolvidos pode fornecer insights valiosos para estratégias de prevenção e desenvolvimento de terapias mais direcionadas. Além disso, os avanços nas técnicas de imagem, como a ultrassonografia 3D, têm aprimorado significativamente a detecção precoce e a visualização das anomalias, facilitando o planejamento do tratamento e a intervenção precoce.

Apesar desses avanços, a pesquisa continua a ser essencial para preencher lacunas no conhecimento sobre os fatores genéticos e ambientais que influenciam o desenvolvimento do lábio leporino. A identificação de novos genes e a compreensão das interações complexas entre esses fatores são necessárias para desenvolver intervenções mais eficazes e personalizadas. Também é fundamental promover a conscientização sobre a importância da prevenção e do diagnóstico precoce, além de melhorar o acesso aos cuidados especializados.

Com uma abordagem integrada e baseada em evidências, é possível alcançar melhores resultados para os pacientes afetados e as suas famílias. O objetivo é não apenas corrigir as anomalias físicas, mas também apoiar o desenvolvimento emocional e social dos indivíduos, garantindo uma qualidade de vida aprimorada. A colaboração contínua entre pesquisadores, clínicos e comunidades é fundamental para enfrentar os desafios associados ao lábio leporino e para avançar em direção a novas descobertas que possam beneficiar os pacientes a longo prazo.

REFERÊNCIAS

- BASHA, M., Demeer, B., Revencu, N., et al. Whole exome sequencing identifies mutations in 10% of patients with familial non-syndromic cleft lip and/or palate in genes mutated in well-known syndromes. *J Med Genet*, v. 55, p. 449, 2018.
- BEATY, T. H., Marazita, M. L., Leslie, E. J. Genetic factors influencing risk to orofacial clefts: today's challenges and tomorrow's opportunities. *FrontRes*, v. 5, p. 2800, 2016.
- CHRISTENSEN, K., Fogh-Andersen, P. Cleft-twin sets in Finland 1948-1987. *Cleft Palate Craniofac J*, v. 33, p. 530, 1996.
- CRIDER, K. S., Cleves, M. A., Reefhuis, J., et al. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study. *Arch Pediatr Adolesc Med*, v. 163, p. 978, 2009.
- CZEIZEL, A. E., Rockenbauer, M., Sørensen, H. T., Olsen, J. Nitrofurantoin and congenital abnormalities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, v. 95, p. 119, 2001.
- HUNT, S., Russell, A., Smithson, W. H., et al. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology*, v. 71, p. 272, 2008.
- HUYBRECHTS, K. F., Hernández-Díaz, S., Straub, L., et al. Association of Maternal First-Trimester Ondansetron Use With Cardiac Malformations and Oral Clefts in Offspring. *JAMA*, v. 320, p. 2429, 2018.
- LOWRY, R. B., Johnson, C. Y., Gagnon, F., Little, J. Segregation analysis of cleft lip with or without cleft palate in the First Nations (Amerindian) people of British Columbia and review of isolated cleft palate etiologies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, v. 85, p. 568, 2009.
- LESLIE, E. J., Marazita, M. L. Genetics of cleft lip and cleft palate. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, v. 163C, p. 246, 2013.
- MAI, C. T., Cassell, C. H., Meyer, R. E., et al. Birth defects data from population-based birth defects surveillance programs in the United States, 2007 to 2011: highlighting orofacial clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, v. 100, p. 895, 2014.
- MC Goldrick, N., Revie, G., Groisman, B., et al. A multi-program analysis of cleft lip with cleft palate prevalence and mortality using data from 22 International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research programs, 1974-2014. *Birth Defects Res*, v. 115, p. 980, 2023.
- NIEBYL, J. R. Antibiotics and other anti-infective agents in pregnancy and lactation. *Am J Perinatol*, v. 20, p. 405, 2003.
- SHI, M., Wehby, G. L., Murray, J. C. Review on genetic variants and maternal smoking in the etiology of oral clefts and other birth defects. *Birth Defects Res C Embryo Today*, v. 84, p. 16, 2008.

SKULADOTTIR, H., Wilcox, A. J., Ma, C., et al. Corticosteroid use and risk of orofacial clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, v. 100, p. 499, 2014.

YOUNG, D. L., Schneider, R. A., Hu, D., Helms, J. A. Genetic and teratogenic approaches to craniofacial development. *Crit Rev Oral Biol Med*, v. 11, p. 304, 2000.