

**INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE SÃO
PAULO
CAMPUS BARRETOS
LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

GISLAINE VIEIRA GUERRA

**A IMPORTÂNCIA DAS INTERAÇÕES ÁCIDO FÓLICO – HOMOCISTEÍNA NA
PREVENÇÃO DE FISSURAS PALATINAS E LÁBIO-PALATINAS.**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**BARRETOS
2022**

GISLAINE VIEIRA GUERRA

**A IMPORTÂNCIA DAS INTERAÇÕES ÁCIDO FÓLICO – HOMOCISTEÍNA NA
PREVENÇÃO DAS FISSURAS PALATINAS E LÁBIO-PALATINAS.**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial
à obtenção do título de Licenciado
em Ciências Biológicas, do
Instituto Federal de Educação,
Ciência e Tecnologia de São
Paulo, Campus Barretos.

Orientador: Prof . Dr. Marcos de Lucca Junior

BARRETOS
2022

G934i Guerra, Gislaine Vieira

A importância das interações ácido fólico – homocisteína na prevenção de fissuras palatinas e lábio-palatinas / Gislaine Vieira Guerra. – 2022.

21 f. : il.; 30 cm

Trabalho de conclusão de curso (Licenciatura em Ciências Biológicas) - Instituto Federal de São Paulo - Campus Barretos, 2022.

Orientação: Prof. Dr. Marcos de Lucca Junior

1.Fissuras palatinas. 2.Crista neural. 3.Ácido fólico.
4.Homocisteína. I. Título.

CDD: 664.9

Dedico este trabalho ao meu esposo, Dixon e aos meus pais, Diva e Roberto, sem eles nada disso seria possível.

AGRADECIMENTOS

Certamente estes parágrafos não irão atender a todas as pessoas que fizeram parte dessa importante fase de minha vida. Portanto, desde já peço desculpas àquelas que não estão presentes entre essas palavras, mas elas podem estar certas que fazem parte do meu pensamento e de minha gratidão.

Agradeço a Deus, pela minha vida, e por me ajudar a ultrapassar todos os obstáculos e impedimentos encontrados ao longo do curso, que não foram poucos.

Ao meu esposo, meus pais e meus irmãos, que me incentivaram em momentos difíceis, estando sempre ao meu lado em qualquer situação.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Marcos de Lucca Junior, pela sabedoria com que me guiou nesta trajetória.

Aos meus colegas de sala pela amizade e companheirismo.

A Secretaria do Curso, pela cooperação.

Gostaria de deixar registrado também, o meu reconhecimento à todos os meus professores pela dedicação e todo o conhecimento que me proporcionaram ao longo desses anos, o que vai fazer parte do resto da minha vida.

Enfim, a todos os que por algum motivo contribuíram para a realização desta pesquisa.

“Coragem não é a capacidade de fazer tudo sem medo. É a capacidade de pegar seu medo e levá-lo para a ação”.

Leandro Karnal.

RESUMO

As fissuras palatinas estão entre os defeitos congênitos mais comuns das anomalias craniofaciais, podendo estar associadas a alguns tipos de síndromes ou aparecer isoladamente. Suas causas ainda não foram completamente elucidadas, podendo ser desde fatores genéticos, fatores ambientais ou ainda a influência de ambos, o que demanda mais pesquisas na área, a fim de adquirir conhecimento sobre os mecanismos envolvidos e prevenir sua incidência. Realizou-se um levantamento bibliográfico com livros e artigos (sendo a maioria deles publicados nos últimos vinte anos) nas bases de dados: *SciElo*, *MedLine* e *PubMed*, além de repositórios de algumas instituições públicas. Com relação aos fatores ambientais, a deficiência de ácido fólico (vitamina B9), durante a gestação, tem sido apontada como um dos precursores dessas condições, sendo que na sua forma de 5-metiltetrahidrofolato (5-MeTHF) atua na síntese de Metionina através da Homocisteína, diminuindo a quantidade dessa última no organismo. Quando os níveis de Homocisteína na corrente sanguínea de uma gestante são muito altos, acredita-se que podem ocorrer mudanças no padrão de migração e diferenciação das células da crista neural (estrutura da fase embrionária relacionada com a morfogênese facial e conseqüentemente a palatogênese) do novo indivíduo em formação. Devido a vários ensaios experimentais apresentarem resultados positivos na prevenção destes danos em virtude da presença de ácido fólico, destaca-se a importância de novas pesquisas sobre o assunto e também a necessidade de implantação de medidas públicas, garantindo a ampla divulgação de informações sobre o composto, bem como disponibilizar sua suplementação.

Palavras-chave: Fissuras palatinas. Crista Neural. Ácido fólico. Homocisteína.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
1.1 O QUE SÃO FISSURAS PALATINAS ?.....	8
1.2 ASPECTOS EMBRIOLÓGICOS	10
1.3 ASPECTOS ETIOLÓGICOS (FATORES GENÉTICOS E AMBIENTAIS).....	13
2. OBJETIVOS	14
2.1 OBJETIVOS GERAIS	14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3. METODOLOGIA.....	14
4. DESENVOLVIMENTO	14
4.1 ÁCIDO FÓLICO (AF) E HOMOCISTEÍNA (HC).....	15
4.2 EFEITO DA ALTA CONCENTRAÇÃO DE HOMOCISTEÍNA SOB A CRISTA NEURAL	17
4.3 PRINCIPAIS MEDIDAS DE SAÚDE PÚBLICA.....	18
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	18
6. REFERÊNCIAS	19

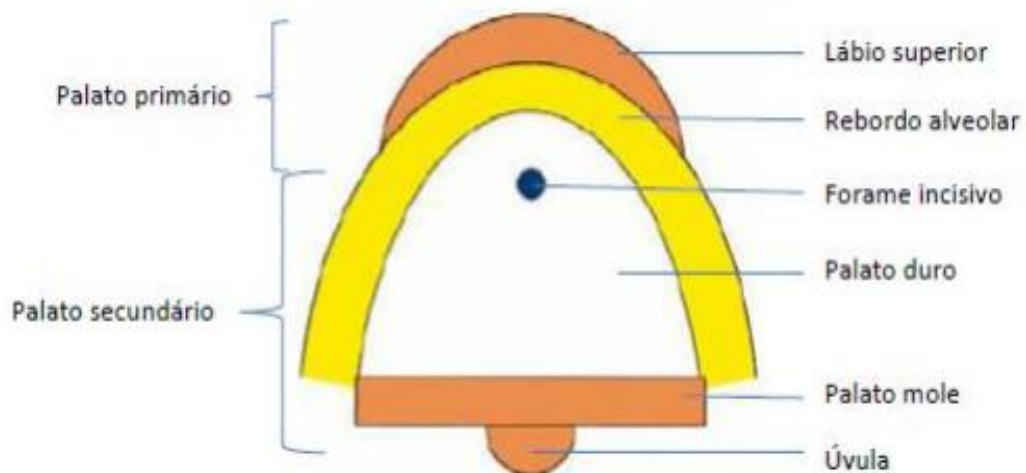
1 INTRODUÇÃO

1.1 O QUE SÃO FISSURAS PALATINAS ?

As fissuras palatinas, tratam-se de fendas ou aberturas atípicas que acometem o palato (popularmente conhecido como céu-da-boca), podendo atingir uma parte de sua extensão ou sua totalidade, chegando a alcançar o lábio superior e conseqüentemente, o arco dentário (MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2016). Estas condições pertencem a um grupo de malformações, chamadas anomalias craniofaciais, já que alteram a morfologia do palato, prejudicando ou até impossibilitando alguns aspectos funcionalidades, como a dicção, deglutição, etc. Um fato importante, é que as fissuras podem ser tanto sindrômicas, como ocorrerem de forma isolada (não-sindrômicas) e sua distribuição até o presente momento tem sido uniforme, quando comparada nas diversas etnias do mundo (MONLLEÓ, 2006).

As fissuras palatinas com ou sem fenda labial, estão entre os tipos de anomalias com o maior índice de indivíduos afetados, com uma frequência de 1 a cada 650 recém-nascidos, e apesar de ocasionar várias conseqüências estéticas e funcionais, podem ser reparadas cirurgicamente nos primeiros meses de vida (dependendo da severidade) e com um tratamento de reabilitação multidisciplinar (com profissionais de várias especialidades) possibilitar uma boa qualidade de vida (HRAC, 2018). O palato pode ser dividido em primário (região posterior aos dentes incisivos que se estende até o forame incisivo) e secundário (região posterior ao forame incisivo que se estende até a úvula), conforme mostra a figura 1.

Figura 1: Representação do palato e suas divisões.

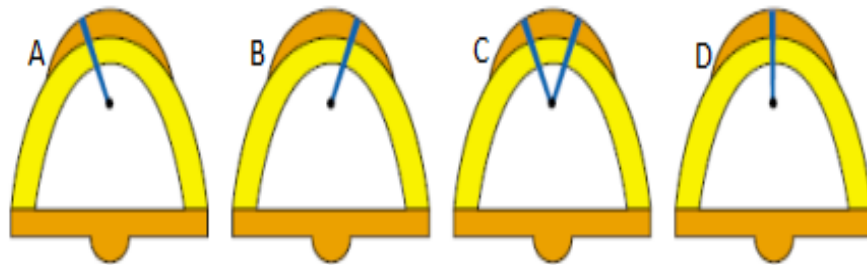


Fonte: Trindade e Silva Filho, 2007.

Existe mais de uma forma de categorização para os tipos de fissura de palato, mas conforme o Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais – HRAC/USP, que segue a classificação de Spina *et al.* (1972), temos as quatro divisões a seguir:

- Fissuras pré-forame incisivo: que podem ser unilaterais completas ou incompletas, de lado esquerdo ou direito; bilaterais completas ou incompletas; medianas completas ou incompletas, conforme é demonstrado respectivamente na figura 2;

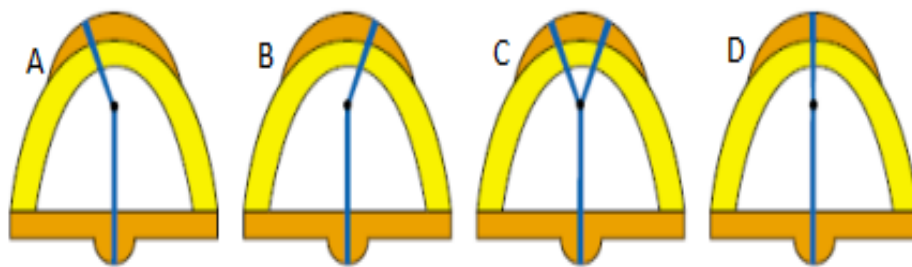
Figura 2: Fissuras pré-forame incisivo.



Fonte: Trindade e Silva Filho, 2007.

- Fissuras transforame incisivo: que também podem ser unilaterais do lado esquerdo ou direito, bilaterais ou medianas (conforme a figura 3);

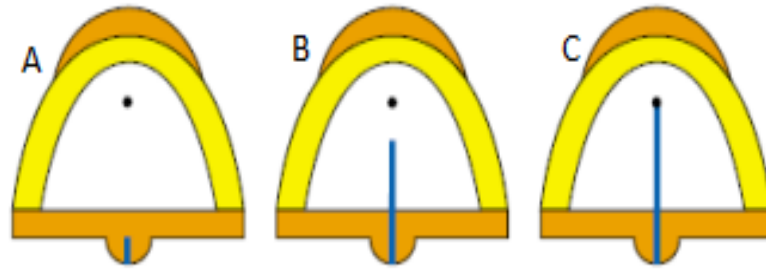
Figura 3: Fissuras transforame incisivo.



Fonte: Trindade e Silva Filho, 2007.

- Fissuras pós-forame incisivo: que podem ser incompletas ou completas (conforme a figura 4);

Figura 4: Fissuras pós-forame incisivo



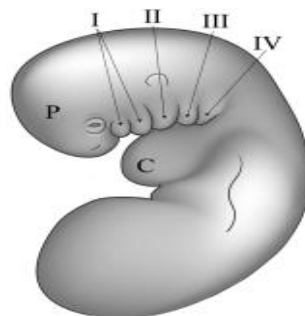
Fonte: Trindade e Silva Filho, 2007.

- Fissuras raras da face: que são deformidades congêntas de diferentes graus de severidade, que não estão relacionadas diretamente ao palato. Um exemplo, são as fissuras de mandíbula, também conhecidas como fissuras medianas inferiores, que dificilmente ocorrem de forma isolada e possuem uma incidência em geral, muito baixa (COSTA; TAKESHITA; FARAH, 2013; ORIÓ; BRITO, 2016).

1.2 ASPECTOS EMBRIOLÓGICOS

O desenvolvimento do palato e também das demais estruturas faciais está diretamente relacionado com a migração e proliferação das células da crista neural, sendo que qualquer tipo de evento atípico durante esse processo, pode influenciar no resultado final da morfogênese facial (MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2016). Segundo Orió e Brito (2016), o desenvolvimento facial tem início a partir do período embrionário de Vida Intrauterina (VIU), com a formação dos arcos branquiais ou faríngeos durante o final da quarta semana de gestação. Dos seis arcos formados, apenas os quatro primeiros são visíveis e os dois últimos são rudimentares, conforme mostra a figura 5.

Figura 5: Esboço de embrião, onde os algarismos romanos representam os arcos faríngeos visíveis, o P representa o prósencefalo e o C, a proeminência cardíaca.

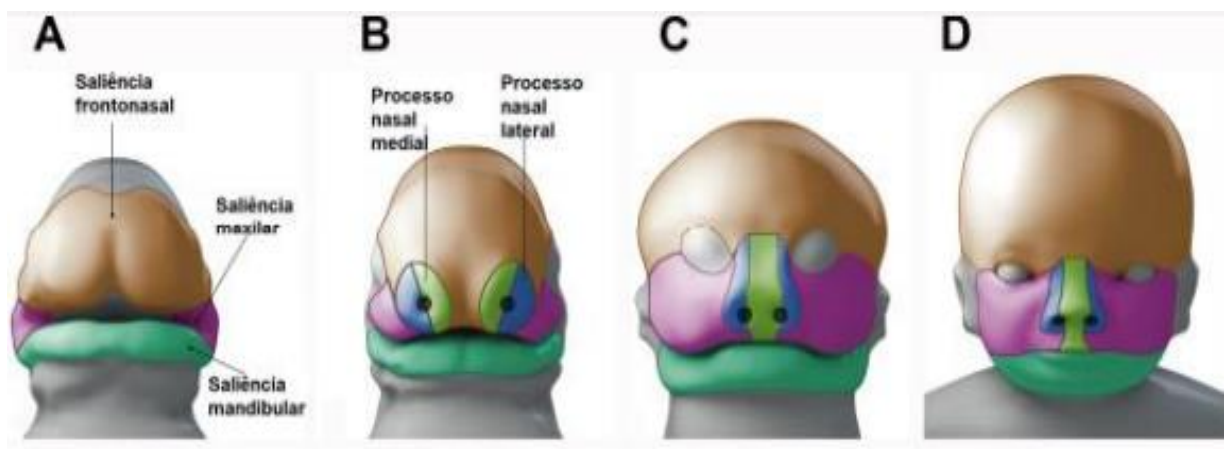


Fonte: SULIK, K. In: Orió e Brito, 2016.

Em seguida, o primeiro arco faríngeo, que também pode ser denominado de arco mandibular, se divide em dois processos: o primeiro chamado de maxilar (com dois primórdios maxilares) e o segundo chamado de mandibular (com dois primórdios mandibulares). Esses dois pares de primórdios, em conjunto com os primórdios frontonasais, encontram-se todos localizados em torno do estomodeu (cavidade oral primitiva) (POERNER, 1996).

Com a continuidade no desenvolvimento facial, tem-se o crescimento dos primórdios em direção a linha medial, onde as paredes mesenquimais dos mesmos se desintegram e começam a fundir-se. Conforme Orió e Brito (2016), a primeira fusão ocorre entre os processos mandibulares (durante o final da 4ª semana de VIU), os quais posteriormente darão origem a mandíbula e ao lábio inferior. Entre a 5ª e a 6ª semana, os primórdios maxilares começam a se desenvolver, unindo-se primeiramente com as proeminências frontonasais por entre a 7ª e 10ª semanas, dando origem ao sulco vertical (pequena depressão localizada entre o lábio superior e nariz), a primeira porção da maxila (denominada pré-maxila) e o palato primário (pré-palato duro), conforme a figura 6.

Figura 6: Sequência de etapas da morfogênese facial.



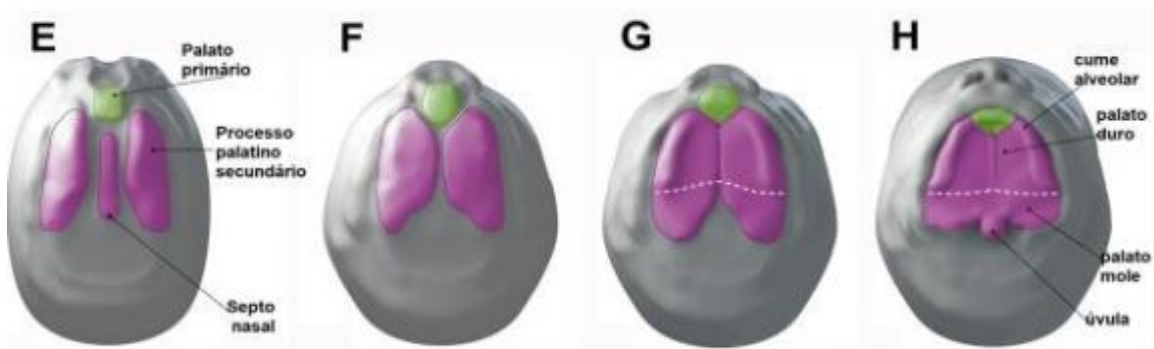
. Fonte: UEM, 2020.

Ao observar a figura 7, percebe-se que os palatos primário e secundário se originam em períodos diferentes e de estruturas embriológicas distintas. Conforme Poerner (1996), o desenvolvimento do palato primário tem início da fusão entre as proeminências maxilares e proeminências frontonais aproximadamente no final da 5ª semana de VIU. Somente durante a 6ª semana, tem-se o início da formação do palato secundário, com o surgimento dos processos palatinos laterais (estruturas projetadas das proeminências maxilares) que começam a se expandir no sentido do plano médio para unirem-se entre a 7ª e 8ª semana (ORIO; BRITO,

2016). Uma observação importante, é que esse momento sucede o período de desenvolvimento da língua, processo inclusive que pode influenciar na fusão adequada dos palatos, devido a necessidade do espaço supra lingual apropriado (POERNER, 1996). Depois de se fusionarem no plano médio, ainda por volta da 8ª semana de VIU, ocorre um crescimento e acontece a fusão entre a porção anterior do palato secundário com o palato primário e septo nasal (MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2016).

Posteriormente ocorre o desenvolvimento do tecido ósseo a partir da maxila, e surge o osso palatino, passando a denominar essa extensão da estrutura palatina como “palato duro”. A porção posterior do palato secundário, em que não ocorre desenvolvimento do tecido ósseo e se prolonga até a úvula, é denominada de palato mole, e ambos os lados laterais do palato terminam sua fusão, completando a palatogênese (POERNER, 1996).

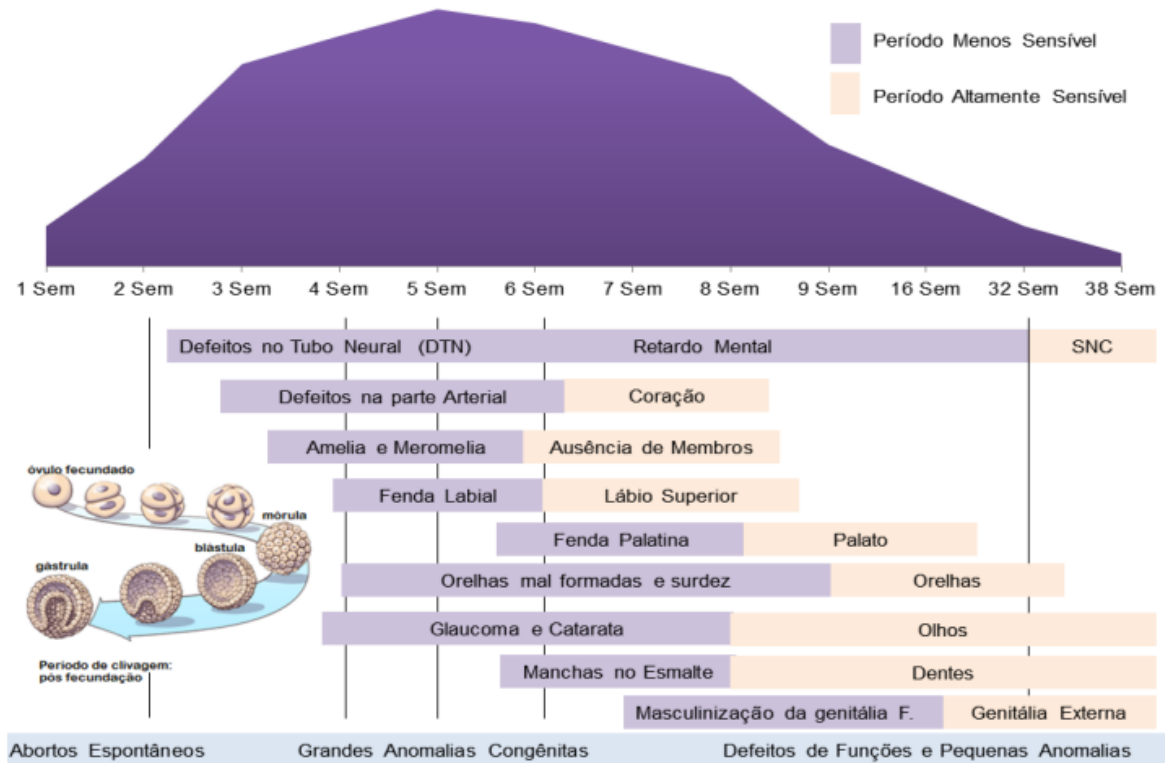
Figura 7: Sequência de etapas da palatogênese.



Fonte: UEM,2020..

A conclusão do processo de palatogênese pode se estender até a 16ª semana de VIU, no final do período embrionário, sendo que no caso de desenvolvimento de fissuras, as mesmas já estarão estabelecidas no indivíduo ao final deste intervalo de tempo (ORIÓ; BRITO, 2016). Uma observação importante, é que esse momento de formação do palato tem correspondência com o período do desenvolvimento humano, em que há maior susceptibilidade a fatores teratogênicos, e conseqüentemente a gerar malformações congênitas, conforme o ilustra a figura 8.

Figura 8: Etapas do desenvolvimento embrionário com os períodos de maior ou menor sensibilidade a desenvolver malformações congênitas.



Fonte: UEM, 2020.

1.3 ASPÉCTOS ETIOLÓGICOS (FATORES GENÉTICOS E AMBIENTAIS)

Com relação a etiologia das fissuras palatinas, essa ainda é incerta, já que podem ter resultado desde fatores hereditários até interações com fatores ambientais (como as mutações causadas por agentes mutagênicos ou teratogênicos), existindo ainda as malformações resultantes de heranças multifatoriais (MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2016). E conforme já mencionado no texto, estas anomalias podem acompanhar síndromes, sendo encontrados registros e estudos que as relacionam com mais de 400 tipos de condições, e apesar disso, a prevalência das fissuras isoladas (não-sindrômicas), é evidentemente maior (compreendendo cerca de 70% a 90% dos afetados) (COSTA; TAKESHITA; FARAH, 2013).

Segundo Meira (2014), quando relacionada a outras síndromes ou anomalias mais complexas, os mecanismos mais comuns de terem ocorrido são as aneuploidias, trissomias dos cromossomos 9, 13, 18 e 21, trissomias parciais, trissomias em mosaico, deleções parciais, duplicações parciais, inversão, monossomia, tetrassomia e micro triplicação. Os autores Moore, Persaud e Torchia (2016) mencionam ainda, que existem pesquisas apontando uma possível relação entre as fissuras de ocorrência isolada e o gene do fator regulatório do interferon-6 (IRF6).

Já com relação aos fatores ambientais, estes podem ser o uso de medicamentos com

altas concentrações de cortisol, anticonvulsivos, benzodiazepínicos, bem como drogas ilícitas, exposição a agrotóxicos e outras substâncias de alta toxicidade, exposição a radiação, estresse, tabagismo, doenças infecciosas, consanguinidade, gestação em idade avançada e as deficiências de vitaminas e/ou hípervitaminoses (COSTA; TAKESHITA; FARAH, 2013).

Entre as deficiências nutricionais, considerando as mais relevantes durante o período de gestação, tem-se a dificuldade de obtenção dos folatos (vitaminas do complexo B), mais especificamente do ácido fólico, que por estar associado com importantes vias metabólicas, torna-se também imprescindível no desenvolvimento embrionário. Estima-se inclusive que, além de estar associado com doenças congênitas como os defeitos de tubo neural, por exemplo, esteja associado com o desenvolvimento de anomalias craniofaciais, entre elas as fissuras de palato.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Compreender como a deficiência de Ácido Fólico contribui para o aumento das concentrações de Homocisteína, e como se dão os efeitos desta sobre a proliferação das células da crista neural o que pode influenciar na formação de fissuras palatinas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Apresentar os tipos de fissuras palatinas enfatizando suas implicações sobre o indivíduo afetado;
- Compreender o que é a Crista Neural e seus derivados, e como ocorre a palatogênese;
- Explicar a importância do Ácido fólico, como é obtido, e em que casos são aconselhados fazer sua suplementação;
- Entender como o Ácido fólico reduz o aumento da homocisteína, através de sua conversão em Metionina;
- Entender como as altas concentrações de homocisteína podem estar associadas à formação de fissuras palatinas;

3. METODOLOGIA

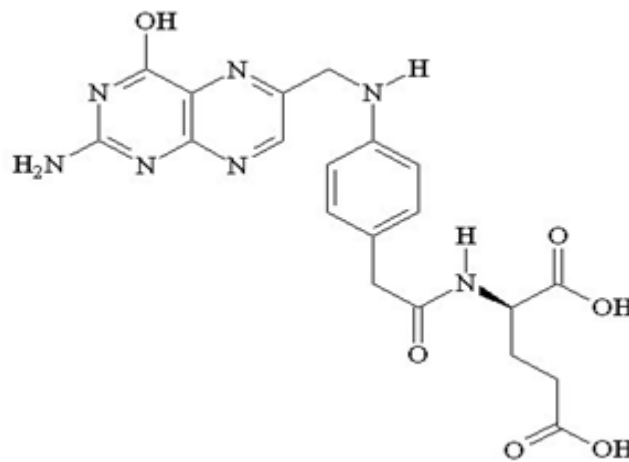
Para realizar o levantamento bibliográfico desta pesquisa, foram consultados artigos e livros disponíveis nas seguintes plataformas de dados: *SciElo*, *MedLine*, *PubMed* e Repositórios Acadêmicos de Instituições Públicas, como por exemplo, o Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais – HRAC/USP e algumas universidades. A maioria dos artigos utilizados foram formulados há menos de 20 anos, a partir das palavras chaves: Fissuras palatinas, Crista Neural, Doenças congênitas, Ácido fólico e Homocisteína.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1 ÁCIDO FÓLICO (AC) E HOMOCISTEÍNA (HC)

O ácido fólico (figura 9) trata-se de um composto químico, conhecido por constituir o grupo de vitaminas do complexo B, podendo também ser encontrado em outros tipos de alimentos como o aspargo, couve de bruxelas, alguns tipos de cereais, grãos como o feijão, por exemplo, além de frutas cítricas e fígado bovino (COUSSIRAT, 2012).

Figura 9: Molécula de ácido fólico.



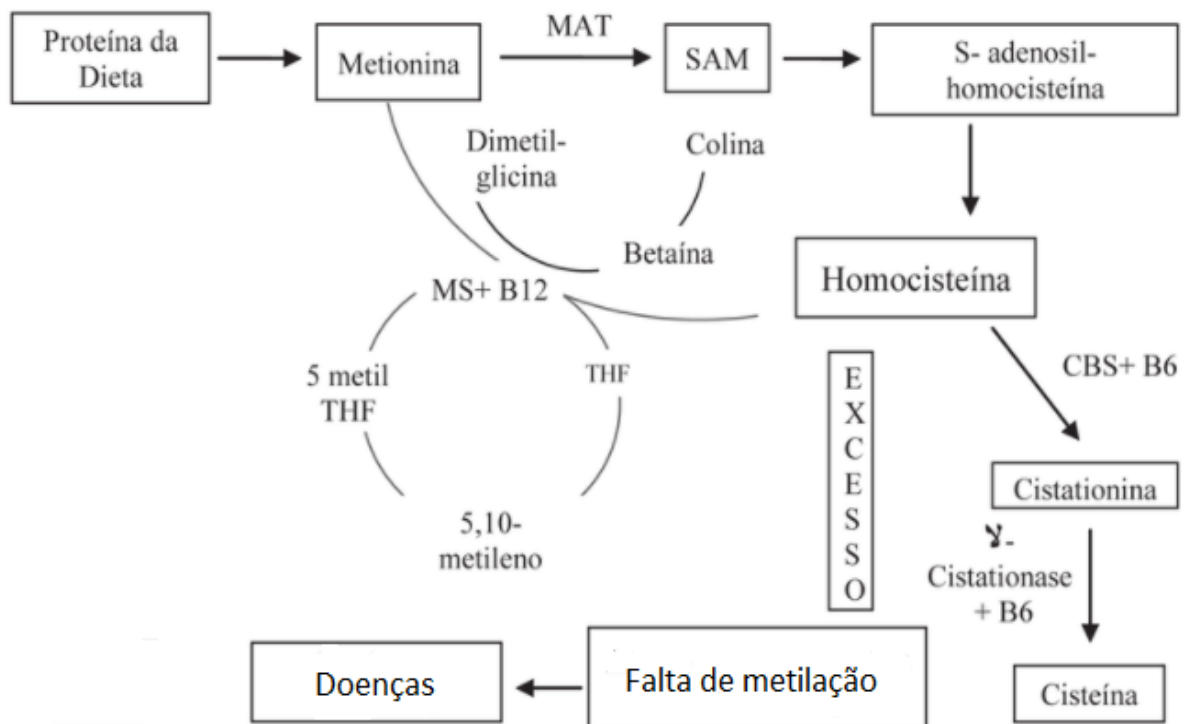
Fonte: <http://quipibid.blogspot.com/2015/11/acido-folico.html>.

Após estudos, pesquisadores perceberam sua importância para atividades biológicas muito específicas, como por exemplo, a divisão celular, síntese do S-adenosilmetionina (SAM) de extrema importância para as reações de metilação, e conseqüentemente o controle da expressão gênica, conformação e completude dos cromossomos. Além disso, percebeu-se que sua forma bioativa (5-metilhidrofolato) está relacionada com a suspensão do aumento da concentração de homocisteína no organismo (UEHARA; ROSA, 2010).

Com relação às deficiências vitamínicas, muitas pesquisas têm apontado que a falta de ácido fólico pode estar associada a formação de diversas condições congênitas (como os defeitos do tubo neural e anomalias craniofaciais). Algumas análises enfatizam que essas condições, talvez possam ser prevenidas, através da suplementação, o que aumentaria consideravelmente suas concentrações nas correntes sanguíneas (BALUZ; CARMO; ROSAS, 2002).

Segundo Uehara e Rosa (2010), a forma bioativa do 5-Metiltetrahidrofolato (5-MeTHF) é obtida por meio da ação de várias enzimas responsáveis por converter o Ácido fólico, obtido através da ingestão de alimentos, sendo a principal delas a Metilenotetra-hidrofolato redutase (MTHFR), que em alguns indivíduos podem apresentar polimorfismos, levando a um quadro de deficiência. Entretanto, os maiores casos de falta desse composto no organismo são em decorrência da má alimentação, e em ambas as situações os indivíduos são aconselhados a realizar a suplementação com a finalidade de se evitar a hiperhomocisteinemia. Depois que já se encontra no interior celular, o folato pode atuar tanto como doador como receptor de Carbono (C), sendo imprescindível para a síntese de metionina através de homocisteína, e consequentemente evitando seu aumento excessivo no organismo.

Figura 10: Metabolismo da Homocisteína (MAT= Metionina adenosil-transferase; SAM= S-adenosil-metionina; CBS= cistationa B sintetase; THF= tetrahidrofolato; MS= metionina-sintetase).



Fonte: COUSSIRAT, C.; et al., 2012.

. Na figura acima, percebe-se como o ácido fólico tem papel importante nas vias metabólicas, mantendo os níveis de Homocisteína estáveis através da metilação, ressaltando ainda mais a necessidade de suplementação desse componente em casos de nutrição deficitária, principalmente no caso das gestantes.

4.2 EFEITO DA ALTA CONCENTRAÇÃO DE HOMOCISTEÍNA SOBRE A CRISTA NEURAL

Segundo Neves, Macedo e Lopes (2004), a homocisteína é um aminoácido que surge no organismo a partir do ciclo da metionina hepática, sendo metabolizada por meio de duas vias: a de remetilação (dependente de vitamina B12 e ácido fólico) e a de transfuração (dependente de vitamina B6)” (COUSSIRAT, C. et al., 2012), sendo a primeira via, muito importante para impedir seu aumento de forma excessiva na corrente sanguínea. Vários estudos reconhecem que problema dos elevados níveis de homocisteína é preocupante, principalmente por conta do estresse oxidativo, quebra de moléculas do DNA e até apoptose de células do tecido nervoso. E no caso de mulheres gestantes, sabendo que os embriões possuem tecidos com muitos receptores de folato, há um aumento no risco de neurocristopatias (que são defeitos congênitos relacionados a proliferação inadequada ou ausente de algumas células da Crista neural), e muitas outras indagações tem surgido entre os pesquisadores, sobre os efeitos da hipercisteíнемia nesses estágios iniciais de VIU.

Na tentativa de verificar essa hipótese, Melo (2010) esteve entre os pesquisadores que investigaram o efeito da homocisteína sobre a crista neural. Através de embriões de camundongos (com 8 dias de gestação), foram removidas as pregas neurais e adicionadas a meios de culturas (seguindo o método de Ito *et al.*; 1995) com diferentes concentrações de Homocisteína, com e sem ácido fólico, além do experimento de controle. Depois de 48 horas, obteve-se as células migratórias (figura 10) e as mesmas foram centrifugadas e adicionadas em um novo meio de cultura com as mesmas condições do primeiro, onde permaneceram por aproximadamente 12 dias, até passarem pela etapa de fixação e serem analisadas por imunofluorescência. Como resultado, verificou-se que houveram alterações no fenótipo, padrão de diferenciação e apoptose das células da crista neural, quando expostas à altas concentrações de homocisteína, em contrapartida nos meios de cultura em que foi adicionado também o ácido fólico, esse incidente pode ser evitado.

Figura 11: Metodologia do experimento realizado por Melo (2010).



Fonte: Melo, 2010.

4.3 PRINCIPAIS MEDIDAS DE SAÚDE PÚBLICA

Segundo Uehara e Rosa (2010), o alcance da quantidade diária necessária de AF para o organismo é muito difícil de ser obtido por meio da alimentação (com absorção de 60%), sendo decorrente na população a existência de indivíduos deficitários, principalmente entre os adolescentes, mulheres em idade fértil, gestantes e idosos, os quais necessitam de suplementos (com absorção de 98%).

Com o objetivo de garantir a suplementação da população, principalmente dos grupos mais sujeitos a terem deficiências, no ano de 2004, foi estabelecida pela Anvisa a Resolução nº 344, que determinou que alimentos como as farinhas de trigo e milho, por exemplo, sejam fortificadas com ácido fólico, o que também já estava sendo feito em outros quarenta países. No entanto, desde que essa medida foi estabelecida, não foram realizados estudos ou avaliações específicas para verificar se houve impactos positivos sobre os valores nutricionais da população, bem como se houve alguma influencia na diminuição da ocorrência de condições em recém-nascidos (UEHARA e ROSA, 2010). Outra questão a ser analisada, é a necessidade de ampla divulgação sobre a importância de uma alimentação rica em ácido fólico e outras vitaminas do complexo B, acompanhamento dos níveis nutricionais e principalmente a suplementação eficaz para mulheres em idade fértil e gestantes, pois estudos apontam que essas informações não tem atingido esse grupo de pessoas, que acabam não tomando as medidas necessárias.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse assunto é extremamente importante e interessante, o que desperta a curiosidade em saber quais os fatores levam a maior incidência. São necessários ainda mais estudos sobre como a deficiência de ácido-fólico pode contribuir com a prevalência das fissuras palatinas, já que alguns experimentos apresentaram resultados positivos, para sua presença na prevenção de alterações nas células da crista neural em decorrência da exposição a altas concentrações de homocisteína.

Percebe-se ainda que são necessárias a obtenção de novos dados a respeito da suplementação de alimentos com o ácido fólico, com a finalidade de acompanhar se a Resolução nº 344 estabelecida pela Anvisa em 2004 está sendo cumprida corretamente, bem como seu impacto na nutricional nos indivíduos, verificando se houve ou não diminuição no número de nascidos com defeitos congênitos. Há também a necessidade de medidas públicas para garantir a ampla divulgação sobre a importância nutricional desse composto, disponibilizando suplementação, principalmente para gestantes e mulheres em idade fértil, diminuindo-se talvez os casos de malformações congênitas, entre eles, as fissuras palatinas.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BALUZ, K.; CARMO, M. G. T.; ROSAS, G. **O papel do ácido fólico na prevenção e na terapêutica oncológica: Revisão.** Revista brasileira de cancerologia: Rio de Janeiro, 2002, p. 597-607.

COUSSIRAT, C. et. al. **Vitaminas B12, B6, B9 e homocisteína e sua relação com a massa óssea em idosos.** Revista brasileira de geriatria e gerontologia: Rio de Janeiro, 2012, p. 577-585.

COSTA, R. R.; TAKESHITA, W. M.; FARAH, G. J. **Levantamento epidemiológico de fissuras labiopalatais no município de Maringá e região.** Revista da associação paulista de cirurgiões dentistas: São Paulo, 2013, p. 40-44.

HRAC-USP. **Etapas e condutas terapêuticas – fissuras labiopalatinas, anomalias craniofaciais, saúde auditiva e síndromes.** 7ª ed. Hospital de reabilitação de anomalias craniofaciais: Bauru, 2018.

MEIRA, J. G. C. **Estudo Clínico e molecular em pacientes com fissuras orais para a avaliação do efeito fenotípico de variantes do IRF6 e estimativa da contribuição genética das fissuras palatinas.** 2014. 131 p. Dissertação (Mestrado em Biociências) – Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

MELO, F. R. **Efeito da homocisteína e ácido fólico na morfogênese da crista neural, in vitro.** 2012. 51 p. Dissertação (Mestrado em Neurociências) – Centro de Ciências Biológicas,

Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2010.

MONLLEÓ, I. L. **Anomalias craniofaciais, genética e saúde pública:** contribuições para o reconhecimento da situação atual da assistência no sistema único de saúde. 2005. 188 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2004.

MONTANARI, T. **Embriologia:** texto, atlas e roteiro de aulas práticas. 2ª ed. Ed. da autora: Porto Alegre, 2019. **Disponível em:** <https://www.ufrgs.br/livrodeembrio/>. Acesso em: 07 de nov. de 2021.

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N.; TORCHIA, M. G. **Embriologia básica.** 10ª ed. Elsevier: Rio de Janeiro, 2016.

GUARIZA FILHO, O. **Avaliação do potencial do ácido fólico em prevenir o aparecimento de fenda palatina teratogenicamente induzida pela dexametasona em ratos.** 2006. 156 p. Tese (Doutorado em Ortodontia) – Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2006.

NEVES, L. B.; MACEDO, D. M. LOPES, A. C. **Homocisteína.** Jornal Brasileiro de patologia e medicina laboratorial: São Paulo, 2004, p. 311-320.

ORIÁ, R. B.; BRITO, G. A. C. **Sistema digestório:** integração básico-clínica. Blucher: São Paulo – SP, 2016, p. 127-152.

POERNER, F. **Classificação, epidemiologia e etiologia das fissuras lábio – palatais:** Uma revisão. 1996. 38 p. Monografia (Bacharelado em Biologia) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 1996.

SPINA, V. et. al. **Classificação das fissuras lábio-palatais:** breve histórico, considerações clínicas e sugestão de modificação. Revista brasileira de cirurgia: Rio de Janeiro, v. 27, n. 1, 1972.

TRINDADE, I. E. K.; SILVA FILHO, O. G. **Fissuras labiopalatinas:** uma abordagem intrdisciplinar. 1ª ed. Santos: São Paulo, 2007.

UEHARA, S. K.; ROSA, G. **Associação da deficiência de ácido fólico com alterações patológicas e estratégias para sua prevenção:** Uma revisão crítica. Revista Nutrição: Campinas – SP, 2010, p. 881-894.

UEM. **Malformações congênitas.** 13ª ed. Dr. Genética News, Maringá, 2020, p. 4.