



CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO JUDAS TADEU – CSJT

GIULIA SILVEIRA DA SILVA BOCCHI

**O IMPACTO DE HERBICIDAS Á BASE DE GLIFOSATO: ESTUDO DA RELAÇÃO
ENTRE OS LOCAIS DE TRABALHO E MORADIA DOS GENITORES E A
PRESENÇA DE FISSURAS LABIOPALATINAS EM CRIANÇAS**

Santos
2022



CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO JUDAS TADEU – CSJT

GIULIA SILVEIRA DA SILVA BOCCHI

**O IMPACTO DE HERBICIDAS Á BASE DE GLIFOSATO: ESTUDO DA RELAÇÃO
ENTRE OS LOCAIS DE TRABALHO E MORADIA DOS GENITORES E A
PRESENÇA DE FISSURAS LABIOPALATINAS EM CRIANÇAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro
Universitário São Judas Tadeu – CSJT, como exigência
parcial para a aprovação na disciplina.

**Orientador(a): Prof(a). Katucha Rocha de Almeida
Farias**

Santos
2022

GIULIA SILVEIRA DA SILVA BOCCHI

**O IMPACTO DE HERBICIDAS Á BASE DE GLIFOSATO: ESTUDO DA RELAÇÃO
ENTRE OS LOCAIS DE TRABALHO E MORADIA DOS GENITORES E A
PRESENÇA DE FISSURAS LABIOPALATINAS EM CRIANÇAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro
Universitário São Judas Tadeu – CSJT, como exigência
parcial para a aprovação na disciplina.

**Orientador(a): Prof(a). Katucha Rocha de Almeida
Farias**

BANCA EXAMINADORA

Nome do examinador:

Titulação:

Instituição:

Nome do examinador:

Titulação:

Instituição:

Local: Centro Universitário São Judas Tadeu – Campus Unimonte

Data da aprovação:

“O tudo da possibilidade”.
Donna Tart

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer e dedicar este trabalho à todas as mulheres que me cercam, me inspiram, e que possibilitaram a existência deste trabalho e de todos os meus sonhos:

À minha orientadora, Katucha Rocha de Almeida Farias, por todas as orientações e por possibilitar a confecção deste artigo em tão pouco tempo;

À minha mãe, Roberta Silveira da Silva, por ler e reler este artigo tantas vezes e se tornar especialista no tema;

À minha tia, Fernanda Silveira da Silva, por acompanhar todos os momentos deste trabalho e me acalmar perante todos os meus temores;

E à minha vó, Olga Silveira, suas palavras me orientaram em todos os momentos do meu crescimento e são a inspiração de todas as palavras deste artigo. Sem você nada seria possível.

RESUMO

O Brasil é o maior consumidor de agrotóxicos do mundo e em seu território é permitido o uso de herbicidas que constam na lista de agrotóxicos não autorizados em diversos países, e entre estes produtos está o glifosato, o herbicida mais utilizado do país e base de diversos estudos que comprovam os seus malefícios para a saúde humana e sua influência nos casos de anomalias craniofaciais. Este trabalho propôs-se a apresentar uma revisão da literatura sobre a influência do glifosato em casos de fissuras labiopalatinas. Foram incluídos 78 artigos e como resultados observou-se que os locais de maior incidência dos casos de fissura labiopalatina e de uso de agrotóxicos não coincidem, contudo, a influência do glifosato no organismo humano, e de diversos animais, e sua ligação com os episódios de malformações craniofaciais causadas por exposição a fatores ambientais é inegável. Faz-se necessário maiores estudos sobre a influência dos agrotóxicos nas fissuras labiopalatinas, e em demais desordens, para a melhor compreensão donexo causal em agrotóxico/adoecimento, em prol da saúde de populações expostas a esse fator.

PALAVRAS CHAVES: Anomalias Craniofaciais. Fissura Labiopalatina. Agrotóxicos. Glifosato. Reações Adversas.

ABSTRACT

Brazil is the largest consumer of pesticides in the world and in its territory is allowed to use herbicides that are on the list of unauthorized pesticides in several countries, and one of these products is glyphosate, the most widely used herbicide in the country and the basis of several studies proving its harm to human health and its influence on cases of craniofacial anomalies. This work proposed to present a literature review on the influence of glyphosate in cases of cleft lip and palate. Were included 78 articles and as results it was observed that the places of higher incidence of cleft lip and palate cases and use of pesticides do not coincide, however, the influence of glyphosate in the human body, and several animals, and its link with the episodes of craniofacial malformations caused by exposure to environmental factors is undeniable. It is necessary further studies on the influence of pesticides in cleft lip and palate, and other disorders, for a better understanding of the causal nexus in agrototoxic/illness, for the benefit of the health of populations exposed to this factor.

KEY WORDS: Craniofacial Anomalies. Cleft Lip and Palate. Pesticides. Glyphosate. Adverse Reactions.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

IMAGENS

Imagem 1 - Fissura labiopalatina bilateral	17
Imagem 2 - Fissura labiopalatina	17
Imagem 3 - Agenesia de dentes adjacentes à fissura labiopalatina bilateral	18
Imagem 4 - Antes e depois de uma cirurgia do palato	19

GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição do número de casos totais de fendas do palato por Unidade Federativa, no período de 2015 a 2019	21
Gráfico 2 - Distribuição do percentual de utilização de agrotóxicos por habitante dos quinze estados de maior produção agrícola, no período de 2001 a 2016	24

TABELAS

Tabela 1 - Resultado da busca nas bases de dados e seleção de artigos pertinentes	31
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

ABFLP - Associação Brasileira de Fissuras Labiopalatinas

ABRASCO - Associação Brasileira De Saúde Coletiva

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BIREME - Biblioteca Regional de Medicina

BRICS - Acrônimo formado pelas iniciais dos países Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul

BVS - Biblioteca Virtual em Saúde

CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

Cyp19 - Gene da aromatase

DATASUS - Departamento de informática do Sistema Único de Saúde do Brasil

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

EPI - Equipamento de Proteção Individual

FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

FAPUNIFESP - Fundação de Apoio à UNIFESP

FLP - Fissura labiopalatina

HRAC-USP - Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo

IARC - Agência Internacional de Pesquisas do Câncer

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

LH - Hormônio luteinizante

mRNA - RNA mensageiro

NCBI - National Center for Biotechnology Information

OCDE - Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico

OMS – Organização Mundial da Saúde

RNA - Ácido Nucleico

SIH/SUS - Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde

SINASC - Sistema Nacional de Nascidos Vivos

SVS - Secretaria de Vigilância em Saúde

UNIFESP - Universidade Federal de São Paulo

USP - Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS GERAL E ESPECÍFICO	13
3. DESENVOLVIMENTO	14
3.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DAS MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS	14
3.2. EMBRIOLOGIA DA FACE	14
3.3. ASPECTOS CLÍNICOS E ALTERAÇÕES EM PACIENTES COM FISSURA LABIOPALATINA	16
3.4. INCIDÊNCIA DE CASOS DE FISSURA LABIOPALATINA NO BRASIL	19
3.5. FATORES DE RISCO PARA FISSURA LABIOPALATINA	22
3.6. O AGROTÓXICO NO BRASIL	24
3.7. OS EFEITOS ADVERSOS DO GLIFOSATO	26
4. METODOLOGIA	30
4.1. FONTES DE ESTUDO	30
4.2. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	30
4.3. ESTRATÉGIA DE BUSCA	30
4.4. SELEÇÃO DOS ESTUDOS	31
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	32
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	34
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

1. INTRODUÇÃO

As malformações craniofaciais são deformidades que ocorrem na região facial, afetando cerca de 5% dos nascidos vivos em todo mundo. A causa da maior parte delas é desconhecida, contudo, uma proporção significativa tem um forte componente genético e/ou multifatorial. A hipótese multifatorial envolve diferentes origens entre elas a ambiental, decorrente da ação de substâncias físicas, químicas, medicamentosas e contaminantes ambientais, onde se encaixam os agrotóxicos (LOPES e MONLLÉO, 2006).

Agrotóxicos são produtos químicos utilizados para controlar vetores responsáveis pela irregularidade na vegetação. No Brasil um terço dos alimentos consumidos contém agrotóxicos, um dos mais usados é o herbicida glifosato. Há evidências crescentes sobre os efeitos do glifosato nos moradores de áreas onde este herbicida é utilizado intensivamente (LONDRES, 2011). O uso de agrotóxicos está entre os maiores fatores de risco para a saúde humana e para o meio ambiente (BRASIL et al.,2004).

O estudo de Garcia e Almeida, (1991) demonstrou que a exposição de indivíduos em período gestacional aos agrotóxicos, devido a exposição de trabalho em zonas rurais e moradia em áreas de plantio, poderia estar associado ao aparecimento de riscos congênitos, contudo, como estudos ecológicos, não é possível generalizar, mas os efeitos desta exposição são consideráveis para o aparecimento de fissuras labiopalatinas (FLP).

No Brasil existem 29 estabelecimentos de saúde destinados ao tratamento das FLP, auxiliando no processo de reabilitação que além de longo, envolve uma equipe multiprofissional ao cuidado com o paciente (LOPES e MONLLÉO, 2006). Contudo, é necessário não só a atenção, mas também a prevenção, que se torna complexa quando fatores ambientais estão envolvidos e só se torna possível com a disseminação do conhecimento acerca do tema.

O objetivo dessa revisão sistemática é entender se o herbicida glifosato é uma questão chave para o surgimento dos casos de FLP em nosso país.

2. OBJETIVOS GERAL E ESPECÍFICO

OBJETIVO GERAL: Relacionar os casos de malformações craniofaciais no Brasil ao uso de herbicidas.

OBJETIVO ESPECÍFICO: Averiguar se no Brasil os casos de FLP estão relacionados com os locais de trabalho e moradia dos genitores durante a gestação destas crianças;

Averiguar se existe relação direta entre o uso do herbicida glifosato e os casos de FLP no Brasil.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DAS MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS

Malformação congênita é um termo utilizado para descrever distúrbios estruturais que são descobertos no nascimento, decorrente de fatores originados antes do nascimento, sejam esses genéticos, ambientais ou desconhecidos. Elas geralmente ocorrem durante a formação de estruturas no período da organogênese, ocorrendo da terceira à oitava semana, e pode resultar da ausência total ou parcial de uma estrutura ou em alterações na configuração normal, geralmente causadas por fatores ambientais e/ou genéticos. (MUNGER et al., 1996).

A FLP é a malformação congênita facial mais comum. Ela resulta de um atraso no desenvolvimento dos processos de formação dos componentes relacionados à região frontal, maxilar e abóboda palatina. Esta malformação pode ser diagnosticada por ultrassonografia de alta resolução no primeiro trimestre da gravidez e a sua incidência é de 1:1000 nascidos vivos (KLAASSEN e MAHER, 2012).

A FLP é decorrente de falhas no desenvolvimento ou na maturação dos processos embrionários, entre a 4ª e a 8ª semana de vida intrauterina, período em que ocorre a formação de estruturas orgânicas como cérebro, olhos, órgãos digestivos, língua e vasos sanguíneos. (ALTMANN, 1997; MONTANDON, DUARTE e FURTADO, 2001).

Os danos causados pela FLP envolvem distúrbios emocionais e sociais, afetando a família e a sociedade, e o tratamento exige o envolvimento de uma equipe multiprofissional (STUPPIA, et al., 2011).

3.2. EMBRIOLOGIA DA FACE

A formação da face e da cavidade oral são processos complexos que envolvem o desenvolvimento de múltiplos eventos teciduais que devem se unir e se fundir de modo extremamente ordenado. Os distúrbios ocorridos durante esses processos, assim como os distúrbios nos genes controladores desses mecanismos e/ou a inibição deles, por agentes teratogênicos, podem resultar na ocorrência da FLP (PRESCOTT, WINTER e MALCOLM, 2001).

O desenvolvimento inicial da face é dominado pela proliferação e migração do ectomesênquima envolvido na formação das cavidades nasais primitivas. (BARONEZA et al., 2005).

Os arcos branquiais surgem em torno do estomódio, boca primitiva, durante a 4ª semana de desenvolvimento humano, a partir de cinco etapas: uma proeminência frontonasal, duas proeminências maxilares bilaterais e duas proeminências bilaterais mandibulares (FERGUSON, TUCKER e SHARPE, 2000). O primeiro dos cinco arcos branquiais é composto por mesoderma e células da crista neural, que dará origem ao tecido que formará o lábio e o palato primário (ITO et al., 2003).

Durante a 5ª semana de desenvolvimento, de ambos os lados da parte inferior da elevação frontonasal, formam-se espessamentos bilaterais denominados placóides nasais. Saliências nasais médias e laterais em forma de ferradura desenvolvem-se ao redor dos placóides nasais. As saliências maxilares crescem e se aproximam uma da outra e das saliências nasais mediais. Na 6ª e 7ª semanas gestacionais, as saliências nasais mediais fundem-se uma com a outra e com as saliências maxilares (DIEWART e SHIOTA, 1990; CARSTENS, 2002).

Ao se fundirem as saliências maxilares mediais formam o segmento intermaxilar da maxila. Esse segmento origina o filtro do lábio superior, parte pré-maxilar da maxila e gengiva associada e o palato primário. As porções laterais do lábio superior, a maior parte da maxila e o palato secundário são formados a partir das saliências maxilares (MOORE, 1993).

Por volta da 8ª semana de desenvolvimento, o nariz é formado pela fusão das proeminências nasais médias. Caso o filtro nasal não seja preenchido por tecido conjuntivo adicional, a fusão nesse ponto pode falhar, conforme o crescimento e o desenvolvimento da região. Essa falha pode ocorrer uni ou bilateralmente, gerando a fissura labial isolada. Nesse contexto, o lábio forma-se normalmente durante a 6ª e 7ª semana de desenvolvimento. Porém, uma falha na fusão do lábio pode comprometer a fusão subsequente das prateleiras palatinas, palato primário, que não se fundem completamente até a 8ª ou 9ª semanas. (JONES, 1998).

O palato é composto por duas partes: o palato primário, parte frontal, que corresponde a 10% do palato, e o palato secundário, correspondente a 90% dos palatos duro e mole. O desenvolvimento do palato ocorre entre a 5ª e a 12ª semana

de formação do feto. O palato primário é formado pela fusão das proeminências nasais médias durante as 6ª e 7ª semanas de desenvolvimento. Em seguida, uma massa de mesoderma forma-se entre as proeminências maxilares, originando o palato primário, que inclui os 4 dentes incisivos maxilares (SILVA, 2007).

Durante a 6ª semana de desenvolvimento inicia-se a formação do palato secundário, quando os folhetos palatais crescem a partir das proeminências maxilares. Esses folhetos ficam posicionados verticalmente de ambos os lados da língua. Durante a 7ª semana, a língua move-se para baixo e os folhetos palatais se elevam tomando a posição horizontal por cima da língua. Os folhetos horizontais aproximam-se na região média na 8ª semana. Em seguida, na 9ª semana, inicia-se a fusão desses folhetos, começando pelo meio e movendo-se, anterior e posteriormente, ao mesmo tempo. Durante esse processo, o epitélio medial dos dois folhetos se funde. Esse epitélio, entre os dois folhetos, desaparece dando espaço a um tecido uniforme composto por células mesenquimais (KERRIGAN et al., 2000).

A FPL resulta de uma falha de fusão no palato primário, no secundário ou em ambos. O fenótipo pode variar desde a úvula bífida até a completa fissura do palato, podendo ocorrer isoladamente ou em conjunto com a fissura de lábio (SILVA, 2007). Desse modo, esta malformação pode ocorrer devido a uma falha em um dos três principais processos de desenvolvimento do palato: crescimento dos folhetos palatais, elevação dos folhetos palatais sobre a língua ou fusão dos folhetos (SAXÉN, 1974).

3.3. ASPECTOS CLÍNICOS E ALTERAÇÕES EM PACIENTES COM FISSURA LABIOPALATINA

Modificações anatômicas decorrentes de fendas de lábio e palato (imagem 1 e 2) trazem dificuldades na habilidade de sucção efetiva no recém-nascido. O ato de sugar débil acarreta fadiga, irritabilidade, fome, engasgos e regurgitação nasal do alimento e futuros danos na fala e voz do indivíduo, resultando nas alterações do distúrbio da comunicação humana ainda na infância com repercussão até a fase adulta (ALTMANN, 1997).

Imagem 1– Fissura labiopalatina bilateral.



Fonte: Associação Brasileira de Fissuras Labiopalatinas (ABFLP).

Imagem 2 – Fissura labiopalatina.



Fonte: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, USP.

Pacientes com FLP possuem o modo respiratório nasal dificultoso, transformando os em indivíduos respiradores oral em potencial. A presença da FLP acarreta comprometimentos otológicos que podem ocasionar perdas auditivas, infecções de repetição e irritação da tuba auditiva por refluxo de leite e alimentos, assim como amigdalites e adenoides hipertrofiadas. Portanto, as crianças que apresentam têm riscos elevados de adquirir infecções de repetição no ouvido, podendo posteriormente até a perder a audição senão tratada precocemente (BARONEZA et al., 2005).

As anormalidades estruturais do lábio, processo alveolar e do palato constituem obstáculos para a correta fonoarticulação dos sons da fala, bem como a qualidade vocal, que pode apresentar-se anasalada. As possíveis falhas articulatórias apresentam-se na função da amplitude e da estresia do palato e arco dentário superior (SILVA et al.,1992). Os fonemas alterados, geralmente, são os bilabiais /p//b/; os velares /k//g//c/e os fricativos faríngeas /f/ e /v/ (LOFIEGO,1992). O termo fala de fenda palatina tem sido usado para descrever uma gama crescente de fenômenos, tais como, ressonância nasal anormal, qualidade alterada da voz, laríngea e produção atípicas de consoantes. A fonação sempre estará alterada, assim como, a qualidade da voz laríngea, que geralmente, é associada a fala de portadores de fendas palatinas. São presentes também na história clínica a rouquidão e volume vocal reduzido (LOFFREDO et al.,1994).

Alguns problemas dentários bem evidentes nos pacientes com FLP são: agenesia de dentes adjacentes à fissura (imagem 3), com mais ocorrência nos incisivos laterais permanentes; ausência de dentes em outras regiões, especialmente os pré-molares, em alta incidência; dentes malformados, posicionados ectopicamente; dentes supranumerários; falta de suporte ósseo para alguns dentes, comprometendo a possibilidade de movimentá-los para a posição desejável (MILLS et al.,2008).

Imagem 3– Agenesia de dentes adjacentes à fissura labiopalatina bilateral.



Fonte: Hospital Santo Antônio das Obras Sociais Irmã Dulce, Salvador, Bahia.

O tratamento fonoaudiológico inicia-se imediatamente ao diagnóstico precoce na maternidade, nesta etapa os pais recebem a orientação da equipe de

enfermagem sobre a alimentação do recém-nascido. Os aspectos nesta fase mais importantes são: posição do lactente durante as mamadas, onde ele ficará o mais vertical possível para possíveis regurgitamentos do leite para a cavidade nasal, tipo de mamadeira, e é aconselhado bico e chupeta ortodôntico para adequada sucção evitando possíveis transtornos de deglutição na fase de lactação (ALTMANN,1997).

As FLP são consideradas relevantes também para o desenvolvimento social e afetivo, ela afeta as relações sociais e o desenvolvimento do indivíduo é potencializada pela integração pais/filho, estabelecida, sobretudo, pela mãe. Pode haver, nesses casos, tanto uma aceitação surpreendida quanto uma recusa do neonato pela família. Sendo assim, as crianças com FLP e seus familiares experimentam um significativo estresse crônico (TOBIASEN, 1990).

Elas constituem um importante problema de saúde pública pela frequência com que ocorrem. O período da terapêutica é prolongado, ocupando lugar de destaque entre as demais malformações no nascimento. (PARANAÍBA et al., 2009). As cirurgias são realizadas pela equipe liderada por um cirurgião plástico a partir dos três meses de vida, iniciando com a queiloplastia (cirurgia de lábios), palatoplastia (cirurgia de palato) (imagem 4) por volta dos 12-18 meses de vida. Após o crescimento facial completo por volta dos 14-16 anos, são realizadas as cirurgia salveolares (gengiva). A rinosseptoplastia (cirurgia no nariz) ocorre após o total crescimento facial (GORLIN, COHEN e LEVIN, 2001).

Imagem 4– Antes e depois de uma cirurgia do palato.



Fonte: Revista Crescer, 2021.

3.4. INCIDÊNCIA DE CASOS DE FISSURA LABIOPALATINA NO BRASIL

A nível mundial a incidência de FLP é de 0,5 a 2 casos a cada mil nascidos vivos, e no Brasil, a incidência é de um caso a cada 650 nascidos vivos. As fissuras podem ocorrer isoladas ou fazer parte de síndromes associadas, portanto, há necessidade minuciosa de investigação em busca de outras anormalidades (CASTILLA et al., 1996).

Em 1968 foi realizado um dos primeiros estudos sobre a prevalência da FLP no Brasil, sendo ministrado por Nagem, Moraes e Rocha (1968). A pesquisa analisou 13.249 escolares da cidade de Bauru e foi encontrada uma prevalência de 1,54 por 1.000 nascidos vivos.

Em 1987 outro estudo foi conduzido, porém em maternidades no Brasil, analisando 12.782 registros de nove unidades, sendo 7 localizadas no estado de São Paulo, 1 em Santa Catarina e 1 uma no Rio de Janeiro, e foi verificada uma prevalência de 0,42 por 1.000 nascidos vivos. Esta pesquisa foi conduzida por Souza, Buchalla e Laurenti (1987).

Os pesquisadores Loffredo, Freitas e Grigolli (2001) levantaram os registros de casos de fissuras orofaciais usando como fonte o Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC-USP), o DATASUS e o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Foram utilizados os dados sobre recém nascidos do período de 1975 a 1994, e foi estimada uma taxa de prevalência de 0,19 por 1.000 nascidos vivos. As regiões centro-oeste, sudeste e sul foram as que apresentaram as maiores taxas. Os pesquisadores constataram ainda que a prevalência desta malformação aumentou em 2,58 em 20 anos.

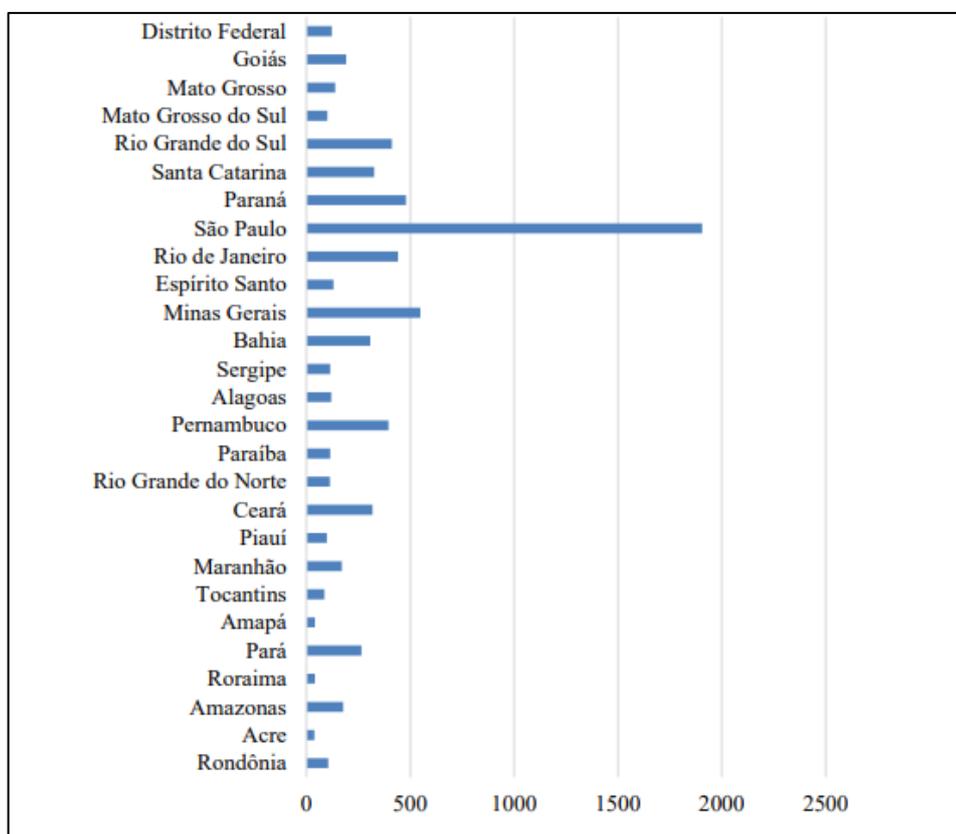
Um estudo conduzido por Rodrigues e colaboradores (2009) verificou que as maiores taxas de crianças com fissuras orofaciais estavam na região sul, 0,43 por 1.000 nascidos vivos, e a região com as menores taxas foi a região norte, 0,26 por 1.000 nascidos vivos. Foram utilizados os dados do Sistema Nacional de Nascidos Vivos (SINASC) e do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS), no período de 1998 a 2002.

A prevalência de casos da FLP, no período de 2000 a 2013, foi pesquisada por Abreu e colaboradores (2016), e foi observada uma prevalência global de 4,85 por 10.000 nascidos vivos. Neste estudo as regiões sul e sudeste apresentaram as maiores taxas de prevalência da FLP enquanto que, a região nordeste apresentou a menor taxa.

Nos anos de 2015 a 2019 foram analisados 14.593.081 nascidos vivos e os dados coletados pelo Ministério da Saúde foram utilizados para a distribuição do número de casos totais de fendas de palato por unidade federativa, os números estão presentes no gráfico 1.

No período analisado, pode-se observar um maior número de casos de FLP no estado de São Paulo, sendo a união federativa com maior ocorrência, com 1905 casos, representando 26,10% do total. Associado a isso, chama-se atenção também os dados registrados no estado do Acre com a menor frequência total, sendo representado por apenas 38 casos, 0,52% do total.

Gráfico 1 – Distribuição do número de casos totais de fendas do palato por Unidade Federativa, no período de 2015 a 2019.



Fonte: Ministério da Saúde/SVS – Sistema de informação de nascidos vivos – SINASC.

O elevado número de casos de FLP observado no estado de São Paulo pode estar relacionado também a fatores de exposição de risco durante a gestação. Alguns estudos mostram que exposição a poluição, uso de drogas e materiais tóxicos, como herbicidas e pesticidas, além da hereditariedade, aumentam a ocorrência de fendas labiopalatinas (COUTINHO et al., 2009).

3.5. FATORES DE RISCO PARA FISSURA LABIOPALATINA

A identificação dos fatores etiológicos envolvidos em uma doença é de grande importância, porque os conhecendo é possível melhorar a compreensão da doença e estabelecer medidas de prevenção (ZEIGER e BEATY, 2002). Em relação às FLP, particularmente, sabe-se que elas são multifatoriais, apresentando fatores de risco ambientais e genéticos (LIDRAL et al., 1998; LIDRAL e MORENO, 2005).

Neste trabalho iremos focar nos fatores de riscos ambientais conhecidos que podem estar relacionados à etiologia das FLP, por desempenhar algum papel durante o desenvolvimento craniofacial. Os fatores de risco mais bem documentados para FLP são: a utilização de drogas antiepilépticas ou daquelas que funcionam como antagonistas do ácido fólico e o fumo, todos eles com atuação negativa no primeiro trimestre da gravidez (WYSZYNSKI e BEATY, 1996).

O ácido fólico é um suplemento fundamental durante a gestação para a formação do tubo neural e desenvolvimento do sistema nervoso do bebê, sendo realizadas investigações com relação aos seus antagonistas e a importância da sua suplementação. Estudos realizados com camundongos e ratos demonstraram que a exposição a antagonistas do ácido fólico antes do período de desenvolvimento do palato resultou em 75% a 80% de embriões sobreviventes portadores de malformações, incluindo a FLP (JORDAN, WILSON e SCHUNACHER, 1977). Pesquisas com seres humanos mostraram que a suplementação materna com o folato reduz o risco de recorrência de FLP para gestantes que já possuem uma criança com presença de fissura (TOLAROVA e HARRIS 1995; SHAW et al., 1995; CZEIZEL, TIMAR e SARKOZI, 1999; ITIKALA, WATKINS e MULINARE, 2001).

O tabagismo é totalmente desaconselhado durante o período gestacional e de amamentação. Investigações sobre a atuação do tabagismo materno na etiologia das FLP são contraditórios, porém, as evidências do envolvimento desse fator ambiental estão aumentando conforme mais estudos são desenvolvidos (VIEIRA e

ORIOLO, 2002). Pesquisas realizadas caracterizam a associação como moderada, porém, estatisticamente significativa, apresentando um efeito dose dependente (KHOURY et al., 1987).

O consumo de álcool pela gestante também é extremamente desaconselhado, visto que o álcool atravessa a barreira placentária, causando efeitos deletérios no embrião. Estudos revelaram que mulheres que consomem de 1 a 3 doses de bebida alcoólica por mês aumentam em 1,5% o risco da FLP para o feto, sendo que esse risco é aumentado para 3,1% quando a mulher consome de 4 a 10 doses de álcool e para 4,7% quando a mãe consome mais de 10 doses de bebida alcoólica por mês, indicando um efeito dose dependente (MUNGER et al., 1996).

Investigações científicas com modelos animais, como camundongos galinhas, sugerem que a exposição ao álcool influencia o desenvolvimento das células da crista neural, o que está relacionado com as células e os fatores de crescimento que participam da formação do lábio e do palato (KOTCH e SULIK, 1992; CARTWRIGHT e SMITH, 1995)

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 do desenvolvimento. Assim, a FLP está associada com ao uso de drogas anticonvulsivantes em um período gestacional precoce. Estatísticas norte-americanas estimam que cerca de metade das gestações não sejam planejadas e, portanto, muitas mulheres expõem inadvertidamente os fetos à ação de medicamentos (LEITE, PAUMGARTENR e KOIFMAN, 2005).

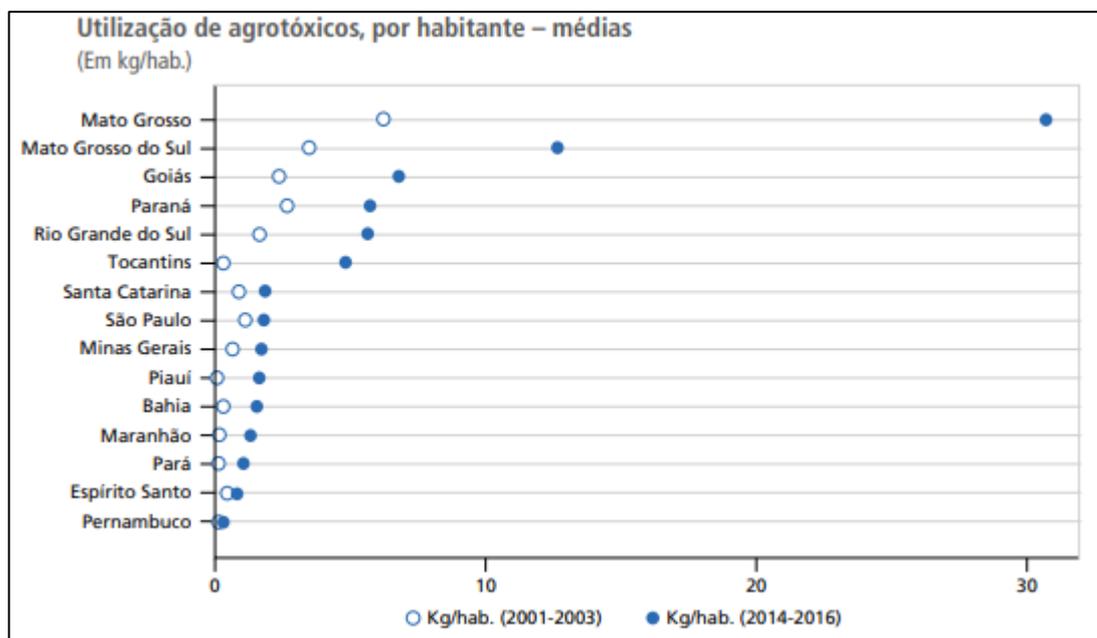
Um fator desencadeante para as FLP é a baixa escolaridade. As populações de países em desenvolvimento, como o Brasil, apresentam características sociais, políticas e econômicas muito particulares para a compreensão de potenciais riscos teratogênicos, às quais uma mulher grávida pode estar exposta. Essas características incluem baixos níveis educacionais e econômicos da população, alta incidência de doenças infecciosas e carenciais, além da prática frequente da automedicação. Pode somar-se ainda a esses fatores, uma qualidade ambiental precária ou mesmo condições de trabalho insalubres durante a gravidez (NUNES, QUELUZ e PEREIRA, 2007; SHULER-FACCINI et al., 2002).

3.6. O AGROTÓXICO NO BRASIL

O processo produtivo agrícola brasileiro está cada vez mais dependente dos agrotóxicos e fertilizantes químicos, o Brasil é o maior consumidor de agrotóxicos do mundo, alcançando o consumo médio de 7,2 litros por pessoa ao ano (ALMEIDA, PETERSEN e SILVA , 2009).

O gráfico abaixo apresenta dados de utilização de agrotóxicos por habitante para os quinze estados de maior produção agrícola no Brasil. Observa-se no gráfico 2 como o consumo no Mato Grosso e Mato Grosso do Sul foram substancialmente superiores aos dos demais estados e o exorbitante aumento no consumo destes produtos no Brasil ao longo dos anos.

Gráfico 2 – Distribuição do percentual de utilização de agrotóxicos por habitante dos quinze estados de maior produção agrícola, no período de 2001 a 2016.



Fonte: MORAES, 2019.

Ainda hoje são utilizados agrotóxicos que estão no mercado brasileiro há mais de 4 décadas, sem nunca terem passado por uma avaliação de aspectos ambientais e de saúde, previstos na Lei de 1989. Como demonstrado em estudo recente, vários desses produtos já foram proibidos em outros países. Informações sobre registro internacional foram coletadas para países membros da OCDE e do BRICS, e permitiram identificar que, dentre os 400 ingredientes ativos de agrotóxicos classificados como químicos e semioquímicos e autorizados para uso agrícola:

85,7% não tem autorização de uso na Islândia, 84,7% na Noruega, 54,49% na Suíça, 52,6% na Índia, 45,6% na Turquia, 44,4% em Israel, 43,4% na Nova Zelândia, 42,4% no Japão, 41,48% na CE, 39,6% no Canadá, 38,6% na China, 35,842% no Chile, 31,6% no México, 28,6% na Austrália e 25,6% nos Estados Unidos (FRIEDRICH et al., 2021).

Toda a população está suscetível a exposições múltiplas a agrotóxicos, por meio de consumo de alimentos e água contaminados. A contaminação se dá através da inalação, contato dérmico ou oral durante a manipulação, aplicação e preparo do aditivo químico. Através das pulverizações aéreas que ocasionam a dispersão dessas substâncias pelo meio ambiente contaminando as áreas e atingindo a população, consumo de alimentos e água contaminados ou apenas o contato com roupas dos trabalhadores com o agrotóxico (LONDRES, 2011).

Um dos agrotóxicos mais utilizados no país, e que consta na lista de agrotóxicos não autorizados em diversos países, é o glifosato, classificado em 2015 como potencialmente carcinogênico pela Agência Internacional de Pesquisas do Câncer (IARC), órgão da Organização Mundial da Saúde (OMS), e que segue sendo livremente vendido em grande escala no Brasil (AZEVEDO e PELICIONI, 2011).

Em 8 de março de 2019 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) abriu o prazo de contribuições para a “Proposta de Resolução de Diretoria Colegiada que dispõe sobre a manutenção do ingrediente ativo glifosato em produtos agrotóxicos no País e sobre as medidas decorrentes de sua reavaliação toxicológica”. Segundo Parecer Técnico da Abrasco, estudos e decisões judiciais recentes confirmam a relação entre a exposição a esse agrotóxico e danos à saúde e ao ambiente (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE SAÚDE COLETIVA, 2019).

O glifosato é classificado como provável carcinógeno humano pela IARC, e o reconhecimento da associação desse agrotóxico ao câncer pela justiça norte americana se pautou em um conjunto de evidências provenientes de extensos estudos científicos, clínicos, epidemiológicos e experimentais, resultando na perda de processos bilionários pela Monsanto. A transnacional também interferiu nos resultados de estudos, buscando a manutenção do registro do produto (MCHENRY, 2018; KRIMSKY e GILLIAM, 2018).

A despeito dessas evidências, a Anvisa decidiu pela manutenção do registro do glifosato (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019). A conclusão oficial foi que o glifosato não apresenta características mutagênicas, teratogênicas e carcinogênicas, não é desregulador endócrino e não é tóxico para a reprodução. Esta decisão se amparou nas conclusões apresentadas por um grupo de empresas registrantes (Força Tarefa) que atuaram junto à agência nos processos regulatórios de seus produtos (FRIEDRICH et al., 2021).

3.7. OS EFEITOS ADVERSOS DO GLIFOSATO

Há evidências crescentes que levantam preocupações sobre os efeitos do glifosato em pessoas que vivem em áreas onde os herbicidas são usados intensivamente. Mulheres expostas durante a gravidez a herbicidas tiveram filhos com malformações congênitas, incluindo microcefalia, anencefalia e malformações cranianas (BENÍTEZ, MACCHI e ACOSTA, 2009).

Estudos demonstraram que o glifosato atua como um desregulador endócrino em culturas de células placentárias JEG3, diminuindo os níveis de mRNA da enzima CYP19 e inibindo sua atividade. O CYP19 é responsável pela conversão irreversível de andrógenos em estrogênios (RICHARD et al., 2005).

Outra linha de evidência que suporta os efeitos adversos do glifosato foi fornecida pelos estudos de Belle e colaboradores (2007). Eles sugeriram que o glifosato e seu principal metabólito, AMPA, alteram os pontos de verificação do ciclo celular, interferindo na maquinaria fisiológica de reparo do DNA. Várias marcas de glifosato foram testadas e induziram disfunção do ciclo celular desde a primeira divisão celular em embriões de ouriço-do-mar. A concentração limite para este efeito é 500 a 4.000 vezes menor do que a pulverizada em culturas no campo.

Sabe-se que essa falha nos pontos de verificação do ciclo celular leva à instabilidade genômica e ao possível desenvolvimento de câncer. De acordo com esses achados, estudos de genotoxicidade do glifosato ou de seus metabólitos sugerem que o dano irreversível no DNA pode aumentar o risco de carcinogênese (MAÑAS et al., 2009).

Relatos de defeitos neurais e malformações craniofaciais em regiões onde herbicidas à base glifosato são muito usados levaram a investigações embriológicas

para explorar os efeitos de baixas doses de glifosato na embriogênese de *Xenopus*, uma espécie de rã, e galinhas. Pesquisas demonstraram que doses subletais são suficientes para induzir malformações reprodutíveis em *Xenopus* e embriões de galinha. Os embriões de rã apresentaram fenótipos muito semelhantes, incluindo encurtamento do tronco, redução cefálica, microftalmia, ciclopia, redução do território da crista neural nos estágios de neurula e malformações craniofaciais nos estágios de girino. Esses defeitos sugeriram uma ligação com a via de sinalização do ácido retinóico (PAGANELLI et al., 2010).

Todas essas informações são extremamente preocupantes porque o risco de perturbações ambientais induzidas no desenvolvimento humano é maior durante o período crítico da gestação, 2 a 8 semanas. Além disso, a placenta humana madura demonstrou ser permeável ao glifosato. Após 2,5 h de perfusão, 15% do glifosato administrado é transferido para o compartimento fetal (GILBERT, 2003).

As investigações sobre os danos causados pelo glifosato também abordaram o aleitamento materno quando há exposição ao herbicida, e foram encontradas 67 amostras de leite com a presença de glifosato, em valores médios de 1,45 ppb, sendo que 6% das mães relataram casos de envenenamento, 52% utilizam agrotóxico domiciliar, 72% residem próximo a lavouras e 60% possuem hortas em casa. Estes resultados reforçam a possibilidade de contaminação por glifosato de forma indireta, por meio de alimentos, água e ar contaminados. O estudo foi ministrado no município de Francisco Beltrão, Paraná, em 67 lactantes, residentes nas áreas urbanas e rural, no período de aplicação do herbicida nas lavouras de milho e soja. (CAMICCIA, 2019).

Os danos a níveis de DNA estão envolvidos na alta exposição paterna a produtos químicos e assim produzindo mutações hereditárias na prole. A desregulação do genoma paterno pode ser responsável pela expressão alterada de genes envolvidos no desenvolvimento embrionário (PAPARELLA et al., 2017).

Estudos em proles masculinas de camundongos elucidaram os efeitos causados pela exposição ao glifosato em homens. Ao analisar a repercussão da exposição crônica ao glifosato na prole, por 150 dias, se evidenciou atraso no início da puberdade, diminuição do número de espermatozoides na cauda do epidídimo, e aumento do LH e da testosterona intratesticular (TELEKEN, 2018).

O efeito do herbicida também foi investigado na prole masculina de ratas Wistar durante o período “crítico” da diferenciação sexual hipotalâmica, e observou, assim como já descrito anteriormente, que o glifosato interfere no início da puberdade, porém neste estudo este início se apresentou de forma mais precoce, ainda evidenciando, acúmulo espermático na cabeça e corpo do epidídimo e aumento da testosterona sérica e do LH, com aumento também de estradiol (SANTOS, 2011).

É destacado o estresse oxidativo gerado pela exposição aguda ao glifosato, ativando múltiplas vias de resposta ao estresse celular, culminando na morte de células testiculares de ratos Wistar pré-púberes. O estresse celular também ocorre através do aumento de HSP70 e a presença de proteínas envolvidas na indução da apoptose celular (CAVALLI, 2013; NEZZI, 2015).

O risco da infertilidade em homens foi provado pois os agrotóxicos são capazes de induzir mutações hereditárias no genoma de células germinativas, assim como o aumento da fragmentação do DNA, presença de membrana disfuncional nas células e alterações na morfologia, mobilidade e concentração do espermatozoide (PAPARELLA et al., 2017).

Determinou por meio de uma revisão sistemática a qualidade seminal de homens após a exposição ao glifosato, e traz em sua discussão que o glifosato afeta negativamente a mobilidade e algumas características funcionais do espermatozoide, por meio da diminuição da atividade mitocondrial e aumento de danos ao DNA (MAYA, 2019).

Em pesquisa epidemiológica de intoxicação crônica de indivíduos expostos ao glifosato, com amostra composta por 162 residentes rurais sendo 63% homens, os exames laboratoriais diagnosticaram alterações bioquímicas. Colesterol, glicemia, triglicerídeos, ureia, e marcadores hepáticos se mostraram alterados, assim como a atividade da acetilcolinesterase, que apresentou se reduzida. Deve ser destacada a falta de uso de equipamentos de proteção pelos trabalhadores, seguido por tratores sem cabines, trazendo maior exposição (COSTA et al., 2021).

Na agricultura de subsistência, todos os membros da família participam do trabalho na lavoura. Poupadas da exposição nas pulverizações, as mulheres ajudam no processo da colheita e são responsáveis pela lavagem das roupas sujas de

agrotóxicos (SENA, DOURADO e ANTONIOLLI, 2018). Isso foi verificado durante o presente estudo, onde 67,5% dos entrevistados declaram que as roupas utilizadas para a aplicação dos agrotóxicos eram lavadas juntamente com as demais roupas da família. O trânsito dos familiares, inclusive crianças, pelas lavouras e pastos usando bermuda e chinelos também é comum nas áreas investigadas. O conjunto dessas ações potencializa a contaminação dos trabalhadores e seus familiares (LONDRES, 2011).

O herbicida glifosato pode atingir humanos e animais de diferentes formas, uma delas é a exposição propriamente dita, e a outra via comum, seria por meio de alimentos contaminados com o herbicida. Foram avaliados os efeitos do glifosato na alimentação de ração à base de milho geneticamente modificado de ratos albinos, por dois anos. Os resultados destacam que a taxa de mortalidade de fêmeas expostas é de 2 a 3 vezes maior que a do grupo controle, ocorrendo desenvolvimento de grandes tumores mamários, assim como os machos expostos também tiveram o nível de morte mais elevado e o surgimento de tumores palpáveis (SÉRALINI et al., 2012).

Ao comparar a mortalidade entre os sexos, é possível considerar que as fêmeas são mais sensíveis aos efeitos do glifosato do que os machos. O autor concluiu que estes resultados estão envolvidos em fatores hormonais, pois o equilíbrio hormonal sexual dos animais foi modificado pelo tratamento do herbicida. Sua explicação está em base que a presença de tumores mamários nas fêmeas é dependente de estrogênio, pois o glifosato comercial além de ter ação na enzima aromatase sintetizadora de estrogênio, também interfere nos receptores de estrogênio e androgênio nas células, assim ocorrendo mecanismo de ação hormônio dependente que pode ser potencializado por disfunção hipofisária, que é aumentada em fêmeas tratadas. A maioria dos estudos selecionados para análise são desenvolvidos em roedores, visto que, as publicações relacionando humanos são mais restritas. (SÉRALINI et al., 2012).

4. METODOLOGIA

4.1. FONTES DE ESTUDO

Este trabalho é uma revisão sistemática da literatura que tem a proposta de reunir estudos semelhantes, publicados ou não, avaliá-los criticamente em sua metodologia e reuni-los numa análise estatística. (ATALLAH e CASTRO, 1998).

Foram utilizados como fontes de estudo para a presente revisão artigos indexados pelas bases de dados PubMed, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) .

A PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) é um banco de dados desenvolvido pelo National Center for Biotechnology Information (NCBI) e mantido pela National Library of Medicine. O banco de dados compreende mais de 24 milhões de estudos da literatura biomédica.

A SciELO (www.scielo.br/) indexa e publica em acesso aberto na internet uma coleção selecionada de periódicos científicos brasileiros. Mantido pela FAPESP, o programa SciELO conta com o apoio do CNPq e tem sua infraestrutura institucional estabelecida na Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) por meio da Fundação de Apoio à UNIFESP (FAPUNIFESP).

A BVS (www.bireme.br/) é uma plataforma de indexação do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde, também conhecido pelo seu nome original Biblioteca Regional de Medicina (BIREME). A base indexa os estudos de diversos bancos de dados nacionais e internacionais, considerada como referência na comunidade científica latino-americana.

4.2. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Determinou-se que os únicos artigos elegíveis para a revisão foram aqueles nos quais os autores estabeleceram conexão entre as anomalias craniofaciais e o uso de agrotóxicos. Artigos que não estavam neste grupo só foram considerados para trazer mais informações referentes aos temas FLP e efeitos do glifosato.

4.3. ESTRATÉGIA DE BUSCA

A estratégia de busca dos potenciais estudos se baseou na busca a partir dos termos “Anomalias Craniofaciais” (Anomalias Craniofaciais; Fissura

labiopalatina), “Glifosato” (Glifosato; Reações adversas; Agrotóxicos) nos idiomas inglês (Pubmed) e português (BVS e SciELO). Os descritores deveriam aparecer combinados ou não no título, no resumo ou nas palavras-chave dos estudos.

4.4. SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Após a busca dos potenciais estudos nas bases de dados (tabela 1), os resumos de todos os artigos foram lidos. Nos casos em que o resumo não apresentou dados suficientes, os estudos foram avaliados por meio da leitura das discussões e resultados. Os artigos deveriam se encaixar nos critérios de elegibilidade, ou trazer informações a respeito das fissuras labiopalatinas e reações do glifosato. Em casos de informações duplicadas, foram considerados os artigos mais recentes. Depois de serem selecionados, foram analisadas as bibliografias destes trabalhos, com o propósito de identificar a eventual existência de outras dissertações e teses que não tenham sido encontradas na primeira seleção. Os artigos que não se encontram nessas bases de dados são provenientes da bibliografia dos artigos escolhidos durante a primeira seleção.

Tabela 1 – resultado da busca nas bases de dados e seleção de artigos pertinentes.

BASE DE DADOS	TOTAL	ACEITOS
PUBMED	216	26
SCIELO	266	12
BVS	668	4

Fonte: Arquivo pessoal, 2022.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Não há como prevenir o nascimento de pessoas com malformação craniofacial congênita, segundo Stuppia et al., (2011) contudo, é possível buscar formas de prevenção para as malformações craniofaciais causadas por exposição a fatores ambientais. As FLP envolvem diversos fatores de risco que podem ser evitados pela gestante, como, por exemplo, o consumo de álcool, tabaco, medicamentos, riscos que foram evidenciando no tópico 3.5, contudo, existem fatores de risco que estão fora do controle dos genitores da criança.

Uma dos fatores prejudiciais para a formação do feto é o uso do herbicida glifosato, já que diversos estudos demonstraram a sua influência no surgimento de malformações craniofaciais, evidenciado no tópico 3.7. Este herbicida foi proibido em diversos países, contudo, como foi constatado por Azevedo e Pelicioni (2011) ele é o herbicida mais utilizado no país, e seu limite em nossas terras é 5 mil vezes superior ao limite autorizado para esse veneno na comunidade europeia.

Shuler-Faccini et al., (2002) definiram que as populações de países em desenvolvimento, como o Brasil, apresentam características sociais, políticas e econômicas muito particulares para a compreensão de potenciais riscos teratogênicos, às quais uma mulher grávida pode estar exposta. Essas características incluem baixos níveis educacionais e econômicos da população, alta incidência de doenças infecciosas, além da prática frequente da automedicação. Pode-se somar ainda a esses fatores uma qualidade ambiental precária ou mesmo condições de trabalho insalubres durante a gravidez.

Estudos de Thiesen (2017) relatam que o modelo de desenvolvimento da agricultura adotado no Brasil é baseado no agronegócio em grandes extensões de terra, tornando assim o agrotóxico extremamente relevante para a economia. Porém, os estragos provocados na saúde humana posterior a escolha da sua utilização não são levados em conta pelos agricultores, seja por falta de conhecimento ou por questões econômicas.

Neste quadro a contribuição governamental é inegável, o estado apoiou a implantação do uso de agrotóxicos e vem apoiando a manutenção destes insumos por meio do apoio da bancada ruralista.

Adicionalmente, os trabalhadores rurais apresentam, em geral, baixo nível de escolaridade, desconhecem muitas situações de risco e não utilizam equipamentos de proteção coletiva e individual para a manipulação e aplicação dos produtos.

Tudo isso é corroborado pelos resultados do estudo de Stachiw (2019) que realizou um estudo de campo com quarenta trabalhadores rurais, os quais demonstraram um nível de conhecimento insatisfatório em relação ao uso e risco toxicológico de agrotóxicos, sendo muitos sintomas negligenciados ou então não admitidos, relacionados à intoxicação.

Não existe uso seguro de agrotóxicos e mesmo que ele seja justificado para a produção de alimentos em grande escala, um estudo realizado por Reganold e Wachter (2016) constatou que a agricultura orgânica pode ser usada para alimentar de maneira eficiente toda a população mundial. No entanto, ela proporciona lucros menores que os tradicionais, contudo, o ganho ambiental e social é enorme, garantindo um maior benefício para a população exposta a esse fator.

Após a leitura de todos os artigos citados na bibliografia é possível relacionar os casos de malformações craniofaciais no Brasil ao uso indiscriminado do glifosato, nos casos em que os genitores trabalham e/ou residem próximos a zonas de plantio pois, como foi evidenciado no tópico 3.7, há diversos estudos que comprovam a ação do herbicida em casos de malformações craniofaciais, além da interferência na qualidade seminal e a contaminação do leite materno, o que é exacerbado pela inutilização de EPIs pelos trabalhadores destas áreas e desconhecimento dos danos causados pela contaminação pelo glifosato.

Neste cenário o papel do biomédico se torna fundamental pois seu trabalho se desenvolve da pesquisa de campo até a elaboração de artigos que colaboram para a elucidação do tema, e a partir dessas ações é possível explicar sobre essa realidade e promover a saúde, através de uma pressão nos órgãos governamentais, da promoção de saúde por meio da disseminação dos dados obtidos e do conhecimento das formas de prevenção.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar dos dados dos locais de maior incidência de uso do herbicida glifosato e dos casos de FLP não coincidirem a mesma localidade, é importante reforçar que os estudos apresentam a carência dos dados não compartilhados, não sendo possível se basear somente neles, o herbicida como fator de risco para malformações craniofaciais é algo confirmado por diversos artigos e que deve ser utilizado como base para mais pesquisas, não só nos casos das FLP, mas, em outras desordens.

Na tentativa de amenizar o cenário preocupante identificado neste trabalho, indica-se a adoção de estratégias e ações simultâneas de diferentes competências como a difusão de programas focados na população consumidora destes produtos, como o Dossiê Abrasco, uma publicação da Associação Brasileira de Saúde Coletiva sobre o impacto dos agrotóxicos, amplificando informações sobre a utilização dos herbicidas, sua periculosidade e formas de evitar a contaminação.

Outra medida seria ampliar o financiamento para a agroecologia, para a produção de alimentos orgânicos e o investimento em pesquisas voltadas para o controle de pragas e as práticas sustentáveis de agropecuária.

É igualmente necessário instituir e exigir qualificação e treinamento dos trabalhadores rurais, construindo estratégias de gerenciamento de riscos associados a ações que possam capacitar esses funcionários e seus familiares, para um maior esclarecimento sobre os reais riscos advindos desta exposição, contribuindo para a melhor compreensão donexo causal em saúde/adoecimento em prol da saúde de populações expostas a esses fatores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU, M; KYU, H, L; DANIELA, V, L; JACQUELINE, R, S. **Temporal trend in the reported birth prevalence of cleft lip and/or cleft palate in Brazil, 2000 to 2013.** Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology. 2016. Disponível em: DOI: 10.1002/bdra.23528. Acesso em: 10 abr 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Nota Técnica.** Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/111215/117833/>. Acesso em: 21 abr 2022.

ALMEIDA, E; PETERSEN, P; SILVA, F, J. **Lidando com extremos climáticos: análise comparava entre lavouras convencionais e em transição ecológica no Planalto Norte de Santa Catarina.** Revista Agricultura: experiências em agroecologia. 2009. Disponível em: http://aspta.org.br/files/2019/10/Agriculturas_abril4_artigo6.pdf. Acesso em: 06 abr 2022.

ALTMANN, E, B, C. **Fissuras lábio palatinas.** Carapicuíba: Pró-Fono, 1997.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE SAÚDE COLETIVA. **Parecer Técnico sobre processo de reavaliação do ingrediente ativo de agrotóxico glifosato utilizado na agricultura e como produto domissanitário.** Rio de Janeiro. 2019. Disponível em: https://www.abrasco.org.br/site/wp-content/uploads/2019/06/Parecer-tecnico-glifosato-GTSA-26_06_2019-1.pdf. Acesso em: 20 abr 2022.

ATALLAH, N, A; CASTRO, A, A. **Revisão Sistemática e Metanálises: Evidências para melhores decisões clínicas.** Lemos Editorial. São Paulo, 1998. Disponível em: http://www.centrocochranedobrasil.com.br/cms/apl/artigos/artigo_530.pdf. Acesso em: 01 abr 2022.

AZEVEDO, E; PELICIONI, M, C, F. **Promoção da Saúde, Sustentabilidade e Agroecologia: uma discussão intersectorial.** Saúde soc., São Paulo. 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sausoc/a/yhS4qHnHjDfx6nmMpBBYPjk/?lang=pt>. Acesso em: 06 abr 2022.

BARONEZA, J, E; FARIA, M, J, S; KUASNE, H; CARNEIRO, J, L, V; OLIVEIRA, J, C. **Dados epidemiológicos de portadores de fissuras lábio palatinas de uma instituição especializada de Londrina, estado do Paraná.** Acta Sci. Health sco. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.4025/actascihealthsci.v27i1.1434>. Acesso em: 06 abr 2022.

BELLE, R; MORALES, J; COSSON, B; CORMIER, P, E; LORILLON, O. **Embrião de ouriço-do-mar, checkpoint do ciclo celular danificado pelo DNA e os mecanismos iniciando o desenvolvimento do câncer.** J. Soc. Biol. 2007. Disponível em: DOI: 10.1051/jbio:2007030. Acesso em 06 abr 2022.

BENÍTEZ, S; MACCHI, M, A; ACOSTA, M. **Malformaciones Congenitas asociadas a agrotóxicos.** Arco. Pediatra Droga. 2009. Disponível em:

<https://www.revistaspp.org/index.php/pediatria/article/view/340/313>. Acesso em: 06 abr 2022.

BRASIL. **Portaria nº777, de 28 de abril de 2004**. Dispõe sobre os procedimentos técnicos para a notificação compulsória de agravos à saúde do trabalhador em rede de serviços sentinela específica, no Sistema Único de Saúde(SUS). Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2004/prt0777_28_04_2004.html. Acesso em: 01 abr 2022.

CAMICCIA, M. **Perfil do aleitamento materno e contaminação por glifosato em lactantes do município de Francisco Beltrão-PR**. Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Ciências Aplicadas à Saúde. Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Francisco Beltrão, 2019. Disponível em: https://tede.unioeste.br/bitstream/tede/4368/5/M%C3%A1rcia_Camiccia_2019.pdf. Acesso em: 01 abr 2022.

CARSTENS, M. **Development of the facial midline**. J Craniofac Surg. 2002. Disponível em: DOI: 10.1097/00001665-200201000-00032. Acesso em: 06 abr 2022.

CARTWRIGHT, M, M; SMITH, S, M. **Increased cell death and reduced neural crest cell numbers in ethanol-exposed embryos: partial basis for the fetal alcohol syndrome pheno type**. Alcohol Clin Exp Res. 1995. Disponível em: DOI: 10.1111/j.1530-0277.1995.tb01519.x. Acesso em: 06 abr 2022.

CASTILLA, E; LOPEZ-CAMELO, J; PAZ, J; ORIOLI, M, I; DUTRA, D, M. **Prevenção primária de los defectos congénitos**. FIOCRUZ. Rio de Janeiro, 1996. Disponível em: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003498872004000400014 Acesso em: 01 abr 2022.

CAVALLI, V, L, L, O. **Alterações bioquímicas induzidas pelo herbicida glifosato-roundup sobre as células testiculares de ratos pré-púberes**. Programa de Pós-Graduação em Bioquímica. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis. 2013. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/103487/PBQA0037D.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 21 abr 2022.

COSTA, L, F; BORBA, B, G; SANTOS, M, D; SELICANI, M, L; SILVÉRIO, A, P; MACHADO, S, C; SILVÉRIO, A, C, P. **Association of clinical and laboratory data of rural area residents to chronic exposure to glyphosate**. Research, Society and Development. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i1.12214>. Acesso em: 21 abr 2022.

COUTINHO, A; LIMA, M; KITAMURA, M; NETO, J; PEREIRA, R. **Perfil epidemiológico dos portadores de fissuras orofaciais atendidos em um Centro de Referência do Nordeste do Brasil**. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil. Recife, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1519-38292009000200004>. Acesso em: 21 abr 2022.

CZEIZEL, A, E; TIMAR, L; SARKOZI, A. **Dose-dependent effect of folic acid on the prevention of orofacial clefts.** Pediatrics. 1999. Disponível em: DOI: 10.1542/peds.104.6.e66. Acesso em: 21 abr 2022.

DIEWART, V; SHIOTA, K. **Morphological observations in normal primary palate and cleft lip embryos in the Kyoto collection.** Teratology. 1990. Disponível em: DOI: 10.1002/tera.1420410603. Acesso em 21 abr 2022.

FERGUSON, C, A; TUCKER, A, S; SHARPE, P, T. **Temporospatial cell interactions regulating mandibular and maxillary arch patterning.** Development. 2000. Disponível em: DOI: 10.1242/dev.127.2.403. Acesso em: 21 abr 2022.

FRIEDRICH, K; GURGEL, A, M; AUGUSTO, L, G, S; SARPA, M; BEDOR, C, N, G; GURGEL, I, G, D; SIQUEIRA, M, T. **Toxicologia crítica aplicada aos agrotóxicos - perspectivas em defesa da vida.** Saúde em Debate. Rio de Janeiro, 2021. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/made/article/download/79158/44097>. Acesso em: 01 abr 2022.

GARCIA, EG; ALMEIDA, WF. **Exposição dos trabalhadores rurais aos agrotóxicos no Brasil.** Bras Saúde Ocup. 1991. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-96720>. Acesso em: 06 abr 2022.

GILBERT, S. **Biologia.** 7ª ed., Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA. 2003.

GORLIN, R, J; COHEN, M, M; LEVIN, L, S. **Syndromes of the head and neck.** Oxford University Press. New York, 2001.

ITIKALA, P, R; WATKINS, M, L; MULINARE, J. **Maternal multivitamin use and orofacial clefts in offspring.** Teratology. 2001. Disponível em: DOI: 10.1002/1096-9926(200102)63:2<79::AID-TERA1013>3.0.CO;2-3. Acesso em: 21 abr 2022.

ITO, Y; YEO, J, Y; CHYTIL, A; HAN, J; BRINGAS, P; NAKAJIMA, A; SHULER, C; MOSES, H; CHAI, Y. **Conditional inactivation of Tgfr2 in cranial neural crest causes cleft palate and calvaria defects.** Dev Dis. 2003. Disponível em: DOI: 10.1242/dev.00708. Acesso em: 21 abr 2022.

JONES, K, L. **Padrões Reconhecíveis de Malformações Congênicas.** Editora Manole Ltda. São Paulo, 1998.

JORDAN, R; WILSON, J; SCHUNACHER, H. **Embryotoxicity of the folate antagonist methotrexate in rats and rabbits.** Teratology. 1977. Disponível em: DOI: 10.1002/tera.1420150110. Acesso em: 22 abr 2022.

KERRIGAN, J; MANSELL, J; SENGUPTA, A; BROWN, N; SANDY, J. **Palatogenesis and potential mechanisms for clefting.** J R Coll Surg Edinb. 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11153422/>. Acesso em: 22 abr 2022.

KHOURY, M, J; WEINSTEIN, A; PANNY, S; HOLTZMAN, N, A; LINDSAY, P, K; FARREL, K; EISENBERG, M. **Maternal cigarette smoking and oral clefts: a population-based study.** Am J Pub Health. 1987. Disponível em: DOI: 10.2105/ajph.77.5.623. Acesso em: 22 abr 2022.

KLAASSEN, M; MAHER, R. **Fissura Labial e Palatina; uma visão geral para os otorrinolaringologistas.** 2012. Disponível em: https://cdn.gn1.link/iapo/manuals/x_manual_iapo_pt_01.pdf. Acesso em: 01 abr 2022.

KOTCH, L, E; SULIK, K, K. **Experimental fetal alcohol syndrome: proposed pathogenic basis for a variety of associated facial and brain anomalies.** Am J Med Genet. 1992. Disponível em: DOI: 10.1002/ajmg.1320440210. Acesso em: 22 abr 2022.

KRIMSKY, S; GILLAM, C. **Roundup litigation discovery documents: implications for public health and journal ethics.** J Public Health Policy. 2018. Disponível em: DOI: 10.1057/s41271-018-0134-z. Acesso em: 23 abr 2022.

LEITE, G, I, C; PAUMGARTENR, J, F; KOIFMAN, S. **Oral clefts in the newborn and medical intakes and maternal health conditions: a case-control study in the city of Rio de Janeiro.** Rev Bras Saúde Matern Infant. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1519-38292005000100005>. Acesso em: 01 abr 2022.

LIDRAL, A, C; MORENO, L, M. **Progress towards discerning the genetics of cleft lip.** Curr Opin Pediatr. 2005. Disponível em: DOI: 10.1097/01.mop.0000185138.65820.7f. Acesso em: 01 abr 2022.

LIDRAL, A, C; ROMITTI, P, A; BASART, A, M; DOETSCHMAN, T; LEYSENS, N, J; DAACK-HIRSCH, S; SEMINA, E, V; JOHNSON, L, R; MACHIDA, J; BURDS, A; PARNELL, T, J; RUBENSTEIN, J, L, R; MURRAY, J, C. **Association of MSX1 and TGFB3 with nonsyndromic clefting in humans.** Am J Hum Genet. 1998. Disponível em: DOI: 10.1086/301956. Acesso em: 01 abr 2022.

LOFFREDO, L, C, M; SOUZA, J, M, P; YUNES, J; FREITAS, J, A, S; SPIRI, W, C. **Fissuras Labiopalatais: Estudo Caso-Controle.** Saúde Pública. 1994. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/x55YgpyNzLQtJrybftXR9Tm/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 01 abr 2022.

LOFFREDO, L; FREITAS, J; GRIGOLLI, A. **Prevalência de fissuras orais de 1975 a 1994.** Revista de Saúde Pública. 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102001000600011>. Acesso em: 10 abr 2022.

LOFIEGO, L. **Fissura Labio palatina: Avaliação, Diagnóstico e Tratamento Fonoaudiológico.** Rev. Rio De Janeiro. 1992. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=Ink&exprSearch=143412&indexSearch=ID>. Acesso em: 01 abr 2022.

LONDRES, F. **Agrotóxicos no Brasil: um guia para ação em defesa da vida**. Articulação Nacional de Agroecologia. Rio de Janeiro. 2011. Disponível em: <https://br.boell.org/sites/default/files/agrotoxicos-no-brasil-mobile.pdf>. Acesso: 01 abr 2022.

LOPES, I; MONLLÉO, V. **Anomalias craniofaciais: descrição e avaliação das características gerais da atenção no Sistema Único de Saúde**. 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/3XBkR8S7YnNNPfWFYMWnvhQ/?lang=pt#>. Acesso em: 01 abr 2022.

MAÑAS, F; PERALTA, L; RAVIOLO, J; GARCIA, O, H; WEYERS, A; UGNIA, L; GONZALEZ, C, M; LARRIPA, I; GORLA, N. **Genotoxicidade do AMPA, metabólito ambiental do glifosato, avaliado pelo ensaio Cometa e testes citogenéticos**. EnvironToxicolPharmacol. 2009. Disponível em: DOI: 10.1016/j.ecoenv.2008.09.019. Acesso em: 21 abr 2022.

MAYA, W, C. **El glifosato afecta negativamente a los espermatozoides humanos: evidencia in vitro**. Review Article, 2019. Disponível em: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0039-1696699.pdf>. Acesso em: 01 abr 2022.

MCHENRY, L, B. **The Monsanto Papers: Poisoning the scientific well**. International Journal of Risk & Safety in Medicine. 2018. Disponível em: DOI: 10.3233/JRS-180028. Acesso em: 23 abr 2022.

MILLS, J, L; MOLLOY, A, M; PARLE-MCDERMOTT, A; TROENDLE, J, F; BRODY, L, C; CONLEY, M, R; COX, C; PANGILINAN, F; ORR, D, J; EARLEY, M; MCKIERNAN, E; LYNN, EC; DOYLE, A; SCOTT, J, M; KIRKE, P, N. **Folate-related gene polymorphisms as risk factors for cleft lip and cleft palate**. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2008. Disponível em: DOI: 10.1002/bdra.20491. Acesso em: 20 abr 2022.

MONTANDON, E, M; DUARTE, R, C; FURTADO, P, G, C. **Prevalência de doenças bucais em crianças portadoras de fissuras labiopalatinas**. J Bras Odontopediatr Odontol Bebê. 2001. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-852030>. Acesso em: 20 abr 2022.

MOORE, KL. **Embriologia básica**. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, 1993.

MORAES, R. **Agrotóxicos no Brasil: Padrões de uso, política da regulação e prevenção da captura regulatória**. IPEA, Brasil. 2019. Disponível em: https://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/TDs/td_2506.pdf. Acesso em: 21 abr 2022.

MUNGER, R, G; ROMITTA, P, A; DAACK-HIRSCH, S; BURNS, T, L; MURRAY JC; HANSON, J. **Maternal alcohol use and risk of orofacial cleft birth defects**. Teratology. 1996. Disponível em: DOI: 10.1002/(SICI)1096-9926(199607)54:1<27::AID-TERA4>3.0.CO;2-0. Acesso em: 21 abr 2022.

NAGEM, H; MORAES, N; ROCHA, F. **Contribuição para o estudo da prevalência das máis formações congênitas labiopalatais na população escolar de Bauru.** Revista da Faculdade de Odontologia da USP. 1968. Disponível em: http://hrac.usp.br/wp-content/uploads/2015/10/nagem_et_al_1968.pdf. Acesso em: 10 abr 2022.

NEZZI, L. **Efeito do herbicida glifosato sobre as células somáticas e germinativas de Tipo de trabalho: Trabalho completo 8 testículo de peixe Danio rerio.** Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e do Desenvolvimento. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis. 2015. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/135388>. Acesso em: 22 abr 2022.

NUNES, L, M, N; QUELUZ, D, P; PEREIRA, A, C. **Prevalência de fissuras labiopalatais no município de Campos dos Goytacazes.** RevBras Epidemiologia. Rio de Janeiro. 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/m7JG6KPdQdpKxSJpRx4QxTx/?lang=pt>. Acesso em: 01 abr 2022.

PAGANELLI, A; GNAZZO, V; ACOSTA, H; LÓPEZ, S; CARRASCO, A. **Herbicidas à base de glifosato produzem efeitos teratogênicos em vertebrados prejudicando a sinalização do ácido retinóico.** Argentina. 2010. Disponível em: <https://www.nrc.gov/docs/ML1434/ML14345A546.pdf>. Acesso em: 01 abr 2022.

PAPARELLA, C; PAVESI, A; PROVENZAL, O; OMBRELLA, A; BOUVET, B. **Infertilidad masculina. Exposición laboral a factores ambientales y su efecto sobre la calidad seminal.** Rev. urug. med. Interna. 2017. Disponível em: <https://revistamedicinainterna.uy/index.php/smiu/article/view/60/47>. Acesso em: 22 abr 2022.

PARANAÍBA, R; ALMEIDA, H; BARROS, L, M; MARTELLI, B; ORSI-JÚNIOR, J, D; MARTELLI, H. **Técnicas cirúrgicas correntes para fissuras labiopalatinas.** RevBrasOtorrinolaringol. Minas Gerais. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1808-86942009000600011>. Acesso em: 01 abr 2022.

PRESCOTT, N, J; WINTER, R, M; MALCOLM, S. **Nonsyndromic cleft lip and palate: complex genetics and environmental effects.** Ann Hum Genet. 2001. Disponível em: DOI: 10.1017/S000348001008867. Acesso em 22 abr 2022.

REGANOLD, J; WACHTER, J. **Agricultura orgânica no século XXI.** Nature Plants. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nplants.2015.221>. Acesso em: 05 mai 2022.

RICHARD, S; MOSLEMI, S; SIPAHUTAR, H; BENACHOUR, N, E; SERALINI, G, E. **Efeitos diferenciais do glifosato e do roundup em células da placenta humana e aromatase.** EnViron Health Perspect. 2005. Disponível em: DOI: 10.1289/ehp.7728. Acesso em: 22 abr 2022.

RODRIGUES, K; SENA, M, F; RONCALLI, A, G; FERREIRA, M, A, G. **Prevalence of orofacial clefts and social factors in Brazil.** Brazilian Oral Research. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1806-83242009000100007>. Acesso em: 10 abr 2022.

SANTOS, L, D. **Efeitos da exposição perinatal ao herbicida glifosato-roundup na diferenciação sexual e endocrinologia reprodutiva.** Universidade Estadual do Centro-Oeste, Guarapuava, 2011. Disponível em:https://www.unicentro.br/posgraduacao/mestrado/farmacia/dissertacoes/turma1-unicentro/dissertacao_Luciana_Dalazen.pdf. Acesso em: 23 abr 2022.

SAXÉN, I. **Cleft lip and palate in Finland: parental histories, course of pregnancy and select environmental factors.** Int J Epidemiol. 1974. Disponível em: DOI: 10.1093/ije/3.3.263. Acesso em: 21 abr 2022.

SENA, R; DOURADO, F; ANTONIOLLI, R. **Audição em altas frequências em trabalhadores rurais expostos a agrotóxicos.** Ciência & saúde coletiva. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-812320182410.18172017>. Acesso em: 21 abr 2022.

SÉRALINI, G, E; CLAIR, E; MESNAGE, R; GRESS, S; DEFARGE, N; MALATESTA, M; HENNEQUIN, D; VENDÔMOIS, J, S. **Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize.** Food and Chemical Toxicology. 2012. Disponível em: <https://enveurope.springeropen.com/articles/10.1186/s12302-014-0014-5>. Acesso em: 21 abr 2022.

SHAW, G, M; LAMMER, E, J; WASSERMAN, C, R; O'MALLEY, C, D; TOLAROVA, M, M. **Risks of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid preconceptionally.** Lancet. 1995. Disponível em: DOI: 10.1016/s0140-6736(95)92778-6. Acesso em: 22 abr 2022.

SHULER-FACCINI, L; LEITE, J, C, L; SANSEVERINO, M, T, V; PERES, R, M. **Evaluation of potential teratogens in Brazilian population.** CiencSaudeColetiva. 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232002000100006>. Acesso em: 21 abr 2022.

SILVA, AL. **Análise de genes candidatos para fissuras orais não sindrômicas em famílias com recorrência.** Tese de Doutorado, Universidade Estadual Paulista. Botucatu. 2007. Disponível em: https://www2.ibb.unesp.br/posgrad/teses/genetica_do_2007_aline_silva.pdf. Acesso em: 21 abr 2022.

SILVA, O, G; FERRARI, J, F, M; ROCHA, D, L; SOUZA, F, J, A. **Classificação das fissuras lábio palatais: breve histórico, considerações clínicas e sugestão de modificação.** Bras. Cirur. 1992. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=Ink&exprSearch=114693&indexSearch=ID>. Acesso em: 01 abr 2022.

SOUZA, P; BUCHALLA, M; LAURENTI, R. **Estudo da morbidade e da mortalidade perinatal em maternidades. Anomalias congênitas em nascidos vivos.** Revista de Saúde Pública. 1987. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-89101987000100002>. Acesso em: 10 abr 2022.

STACHIW, R. **Percepção de trabalhadores rurais quanto aos efeitos toxicológicos do uso e exposição a agrotóxicos.** 2019. Disponível em: DOI:10.6008/CBPC2318-2881.2019.002.0002. Acesso em: 21 abr 2022.

STUPPIA, L; CAPOGRECO, M; MARZO, G; LA ROVERE, D; ANTONUCCI, I; GATTA, V; PALKA, G; MORTELLARO, C; TETÈ, S. **Genetics of syndromic and nonsyndromic cleft lip and palate.** J Craniofac Surg. 2011. Disponível em: DOI: 10.1097/SCS.0b013e31822e5e4d. Acesso em: 21 abr 2022.

TELEKEN, J, L. **Efeito da exposição materna pré e pós-natal ao glifosato no sistema reprodutor da prole de camundongos machos.** Programa de pós-graduação em Biociência e Saúde. Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, 2018. Disponível em: https://tede.unioeste.br/bitstream/tede/4182/5/Jakeline_Teleken2018.pdf. Acesso em: 23 abr 2022.

THIESEN, E. **Glifosato: um enfoque sobre a exposição ocupacional.** Santa Catarina, 2017. Disponível em: https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/3875/1/Monografia%20Elton%2013_10.pdf. Acesso em 23 abr 2022.

TOBIASEN, J, M. **Psychosocial adjustment to cleft lip and palate.** Multidisciplinary management of cleft lip and palate. Philadelphia, 1990. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6592056/>. Acesso em: 21 abr 2022.

TOLAROVA, M; HARRIS, J. **Reduced recurrence of orofacial clefts after periconceptionalsupplementation with high-dose folic acid and multivitamin.** Teratology. 1995. Disponível em: DOI: 10.1002/tera.1420510205. Acesso em: 23 abr 2022.

VIEIRA, A,R; ORIOLI, I. **Birth order and oral clefts: a meta analyses.** Teratology.2002. Disponível em: DOI: 10.1002/tera.10088. Acesso em: 21 abr 2022.

WYSZYNSKI, D, F; BEATY, T, H. **Review of the role of potencial teratogens in the original f human no syndromic oral clefts.** Teratology. 1996. Disponível em: DOI: 10.1002/(SICI)1096-9926(199605)53:5<309::AID-TERA5>3.0.CO;2-W. Acesso em: 22 abr 2022.

ZEIGER, J, S; BEATY, T, H. **Is there a relationship between risk factors for oral clefts?** Teratology. 2002. Disponível em: DOI: 10.1002/tera.10104. Acesso em: 23 abr 2022.