

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

KEILA JESSICA PINHEIRO OLIVEIRA

**FISSURAS OROFACIAIS INDUZIDAS POR MEDICAMENTOS NA GESTAÇÃO:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

JUAZEIRO DO NORTE-CE
2021

KEILA JESSICA PINHEIRO OLIVEIRA

**FISSURAS OROFACIAIS INDUZIDAS POR MEDICAMENTOS NA GESTAÇÃO:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Coordenação do Curso de Graduação em
Odontologia do Centro Universitário Doutor Leão
Sampaio, como pré-requisito para obtenção do grau
de Bacharel.

Orientador(a): Profa. Me. Ana Luiza de Aguiar Rocha
Martin

JUAZEIRO DO NORTE-CE
2021

KEILA JESSICA PINHEIRO OLIVEIRA

**FISSURAS OROFACIAIS INDUZIDAS POR MEDICAMENTOS NA GESTAÇÃO:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Coordenação do Curso de Graduação em
Odontologia do Centro Universitário Doutor Leão
Sampaio, como pré-requisito para obtenção do grau
de Bacharel.

Aprovado em 10/12/2021.

BANCA EXAMINADORA

**PROFESSOR (A) MESTRE (A) ANA LUÍZA DE AGUIAR ROCHA MARTIN
ORIENTADOR (A)**

**PROFESSOR (A) ESPECIALISTA MÁRIO CORREIA DE OLIVEIRA NETO
MEMBRO EFETIVO**

**PROFESSOR (A) ESPECIALISTA TIAGO FRANÇA ARARIPE CARIRI
MEMBRO EFETIVO**

RESUMO

Esse trabalho de revisão de literatura tem por base alegar que o uso de medicamentos durante a gestação torna-se por diversas vezes necessário, devido a condição clínica precisar ser tratada com o uso de medicamentos. Estudos mostram que, diversos tipos de medicamentos podem provocar problemas no desenvolvimento fetal, e, conseqüentemente a ocorrência de malformações da face, por isso é de extrema importância que os profissionais de saúde consigam identificar os tipos de fissuras que podem ser desenvolvidas no feto, conhecendo os principais fármacos que podem ser causadores dessas fissuras, para que possam prescrever medicações alternativas evitando o desenvolvimento dessas malformações. Portanto esse trabalho tem como objetivo discutir os mecanismos de fármacos que, se usados na gestação podem provocar fissuras orofaciais e identificar os principais tipos de fissuras orofaciais que podem ser desencadeadas. Foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados PubMed e SciELO, usando os seguintes descritores: development cleft lip OR cleft palate AND drug, oral fluconazole AND pregnancy, corticoid AND cleft lip AND palate, antiemetic AND cleft lip no PUBMED, enquanto, cleft lip AND drug foi buscado no SCIELO, nessa ordem. Como critérios de inclusão foram utilizados artigos que tenham relação com o tema, pesquisas ocorridas entre 2003-2021, textos completos e pesquisas realizadas em humanos. Foram utilizados como critérios de exclusão artigos não disponíveis na íntegra, estudos em animais, revisão de literatura e artigos não relacionados com o tema e objetivo desse estudo. Foram selecionados 468 artigos baseados nesses critérios de inclusão e exclusão, após a leitura do título e do resumo restaram 20 artigos, que possuíam temas com maiores relevâncias para o estudo e se enquadravam nos nossos critérios. Foram acrescentados ainda 4 artigos através de busca manual que continham informações importantes. Diante desta revisão de literatura, pode-se identificar que as fissuras orofaciais são classificadas em: fissuras pré forame incisivo, uni ou bilaterais, fissuras que transpassam o forame incisivo e fissuras palatina, envolvendo forame incisivo e úvula, ou apenas palato mole. Foi possível reconhecer que as principais classes medicamentosas capazes de causar fissuras orofaciais são: Benzodiazepínicos, antieméticos, antifúngicos, antibióticos, anti-inflamatórios, todas elas interferindo no período de organogênese.

Palavras-chave: Fenda Labial. Medicamento. Palato. Gravidez

ABSTRACT

This literature review work is based on alleging that the use of medication during pregnancy becomes necessary several times, because the clinical condition needs to be treated with the use of medication. Studies show that different types of drugs can cause problems in fetal development, and consequently the occurrence of facial malformations, so it is extremely important that health professionals are able to identify the types of fissures that can develop in the fetus, knowing the main drugs that can cause these fissures, so that they can prescribe alternative medications preventing the development of these malformations. Therefore, this work aims to discuss the mechanisms of the main drugs used in pregnancy capable of causing orofacial fissures and to identify the main types of orofacial fissures that can be triggered. A bibliographic survey was carried out in the PubMed and SciELO databases, using the following descriptors: cleft lip OR cleft palate AND drug, oral fluconazole AND pregnancy, corticoid AND cleft lip and palate, antiemetic AND cleft lip in PUBMED, while cleft lip AND drug was fetched from SCIELO, in that order. As inclusion criteria, articles related to the theme, research carried out between 2003-2021, full texts and research carried out in humans were used. As exclusion criteria, articles not available in full, animal studies, literature review and articles unrelated to the topic and objective of this study were used. 468 articles were selected based on the inclusion and exclusion criteria, after reading the title and abstract, 20 articles remained, which had themes with greater relevance for the study and met our criteria. Four articles were published through manual search that contained important information. In view of this literature review, it can be identified that orofacial clefts are classified into: pre-incisive foramen clefts, uni or bilateral, clefts that pass through the incisor foramen and palatal clefts, involving the incisive foramen and uvula, or just the soft palate. It was possible to recognize that the main drug classes capable of causing orofacial fissures are: benzodiazepines, antiemetics, antifungals, antibiotics, anti-inflammatory drugs, all of which interfere in the period of organogenesis.

Keyword: Cleft Lip. Drug. Palate. Pregnancy.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Autores, revista, ano da publicação, título da publicação, amostra e principais achados dos artigos.....	14
Tabela 2 – Medicamentos e alteração orofacial provocada.....	27

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1-** Fluxograma representativo dos procedimentos de coleta de dados.....12
- Figura 2-** Fluxograma de busca nas bases de dados.....13

LISTA DE SIGLAS

FDA Food and Drug Administration

DNA deoxyribonucleic acid

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 METODOLOGIA	11
3 RESULTADOS	13
4 DISCUSSÃO	21
4.1 DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO.....	21
4.2 CLASSIFICAÇÃO	21
4.3 FATORES DE RISCO.....	22
4.4 GENÉTICOS	22
4.5 AMBIENTAIS	23
4.6 ANTI-INFLAMATORIOS	23
4.7 ANTIBIÓTICOS	24
4.8 BENZODIAZEPÍNICOS.....	25
4.9 ANTIFÚNGICOS	26
4.10 ANTIEMÉTICOS	26
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
REFERÊNCIAS	30

1 INTRODUÇÃO

A estratégia para o controle de algumas condições clínicas durante a gravidez muitas vezes é o uso de medicamentos. Estima-se que em torno de 80% das grávidas fazem uso de algum fármaco durante a gestação, sendo mais comum fazê-lo no primeiro trimestre de gestação devido aos sintomas que as mudanças hormonais provocam, no entanto, é importante realizar esse uso de forma segura, sabendo-se que algumas substâncias químicas podem provocar efeitos teratogênicos no feto. A automedicação e não conhecimento pela mãe pelo estado da gestação podem ser fatores que contribuem para que os casos de alterações congênitas aumentem. O planejamento familiar e acompanhamento pré-natal parece reduzir a automedicação, o que aumenta a segurança farmacológica durante a gravidez (LEITE *et al.*, 2005; COSTA *et al.*, 2017).

Dentre as malformações que podem ocorrer em decorrência do uso de medicamentos, as fissuras orofaciais estão entre as mais comuns e graves do grupo de anomalias de formação não sindrômicas da região craniofacial. Evidências sugerem que além de problemas funcionais e estéticos, o impacto psicológico afeta negativamente na vida de seus portadores (COUTINHO, 2007).

Sabe-se que há um período crítico para o desenvolvimento dessas fissuras, que se encontra na fase de fusão do lábio e do palato. Para fenda palatina isolada o período crítico é entre 9^a e 12^a semana de gestação, já para fenda lábio palatina é entre 5^a / 6^a e 8^a semanas. Caso haja fatores teratogênicos presentes durante esse momento, o processo de união dessas estruturas é interrompido, podendo ocasionar as fissuras orofaciais. Inúmeros são os fatores que podem interferir nesse processo de formação e causar essas fissuras, embora sua etiologia não esteja totalmente clara, fatores genéticos e ambientais são possíveis causas para essa malformação congênita (LEITE *et al.*, 2005; XIAO *et al.*, 2007; MØLGAARD-NIELSEN; HVIID, 2012).

Como fator ambiental, o uso de determinados fármacos e/ou drogas se tornam determinantes na morfodiferenciação, que podem apresentar íntima relação no desenvolvimento das fissuras orofaciais, pois atuam na embriogênese dos processos oropalatinos. Algumas classes farmacológicas já foram descritas com potencial de provocar má formação orofacial, são elas: analgésicos, anti-inflamatórios, uterotônicos, antibióticos, antifúngicos, broncodilatadores, anticoncepcionais e antineoplásicos (COUTINHO, 2007).

O uso de medicamentos durante a gestação torna-se por diversas vezes necessário, algumas mulheres apresentam algum tipo de patologia que precisa ser tratada com o uso de

medicamentos. Através de estudos, são relatados diversos tipos de medicamentos que acarretam em problemas no desenvolvimento fetal e conseqüentemente no desenvolvimento de malformações da face, por isso é de extrema importância que os profissionais de saúde consigam identificar os tipos de fissuras que podem ser desenvolvidas no feto, conhecendo os principais fármacos que podem ser causadores dessas fissuras, para que possam prescrever medicações alternativas evitando o desenvolvimento dessas malformações (COUTINHO, 2007). Esse trabalho tem como objetivo identificar na literatura os principais fármacos que podem causar fissuras e discutir os mecanismos de ações dos mesmos.

2 METODOLOGIA

2.1 TIPO DE ESTUDO E SELEÇÃO DOS ARTIGOS

Trata-se de uma revisão de literatura, onde foi realizado um levantamento bibliográfico na base de dado PubMed e SciELO, utilizando palavras chaves obtidas através do Portal dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Cleft Lip. Drug. Palate. Pregnancy. Também foram utilizados os operadores booleanos “AND” e “OR”, para obter uma pesquisa mais ampla.

De maneira mais específica foi usada as combinações development cleft lip OR cleft palate AND drug, oral fluconazole AND pregnancy, corticoid AND cleft lip AND palate, antiemetic AND cleft lip no PUBMED, enquanto, cleft lip AND drug foi buscado no SCIELO, nessa ordem.

2.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos artigos que tenham relação com o tema proposto, publicados entre os anos 2003 e 2021, que apresentassem o texto completo e fossem pesquisas realizadas em humanos. Para os critérios de exclusão deram-se: artigos não disponíveis na íntegra, pesquisas realizadas em animais, artigos de revisão, duplicados, incompletos, que fogem do tema e que não estejam relacionados com os objetivos desse estudo.

2.3 ANÁLISE DE DADOS

A pesquisa e triagem dos artigos foi realizado conforme o tema, investigação dos artigos onde apresenta os mecanismos dos principais fármacos utilizados na gestação capazes de provocar fissuras orofaciais. Após leitura criteriosa dos estudos selecionados a partir da coleta de dados, todos foram organizados, e apresentados em um quadro, tendo suas interpretações de acordo com bases nas literaturas pertinentes aos temas. Tudo está representado graficamente de acordo com o fluxograma a seguir (Figura 1).

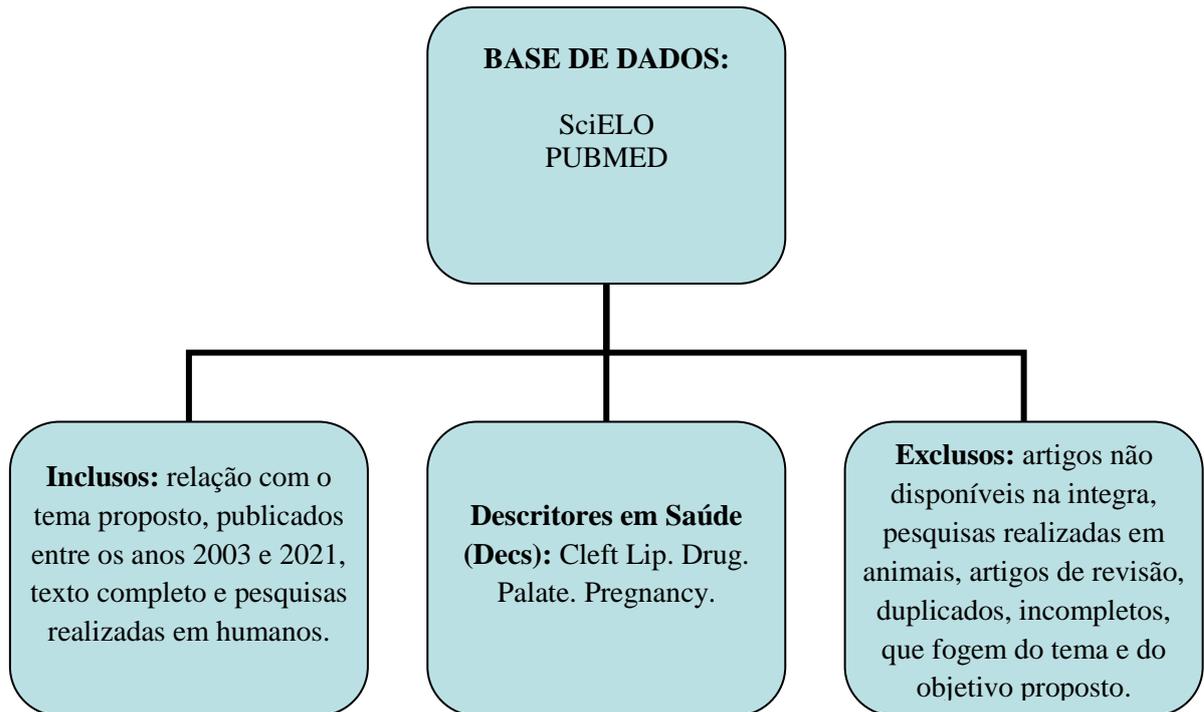


Figura 1- Fluxograma representativo dos procedimentos de coleta de dados.

3 RESULTADOS

Foram encontrados 467 artigos nas bases de dados consultadas. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a leitura dos títulos e resumos, 20 artigos foram selecionados, como mostrado no fluxograma abaixo (figura 2). Foram acrescentados 4 artigos como busca manual que continham relevância com o tema.

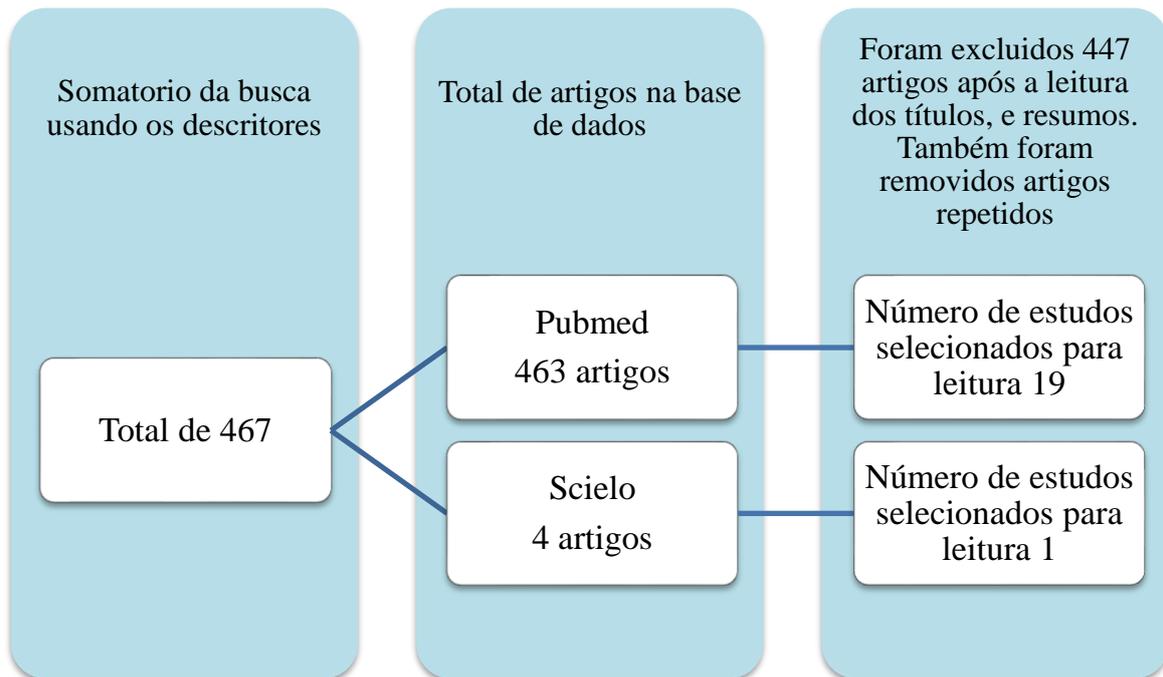


Figura 2- Fluxograma de busca nas bases de dados

Os artigos do nosso estudo deram origem a essa tabela onde estão descritos os achados de maior significado para a escrita da revisão de literatura, o ano de publicação, título do trabalho, amostra utilizada no estudo e nome da revista de publicação.

Tabela 1 – autores, revista, ano da publicação, título da publicação, amostra e principais achados dos artigos.

Autores	Revista	Ano	Título	Amostra	Principais Achados
KÄLLÉN	Cleft Palate– Craniofacial	2003	Maternal Drug Use and Infant Cleft Lip/Palate With Special Reference To Corticoids	Todas as mulheres deram à luz na Suécia de 1º de julho de 1995 a 31 de dezembro 2001.	O uso de drogas pela mãe durante o primeiro trimestre, conforme relatado no início da gravidez, foram estudadas em 1.142 bebês com fissuras orofaciais, isoladas ou com outras malformações, excluindo anomalias cromossômicas. Qualquer uso de drogas não foi associado a fissuras (odds ratio [OR] 5 0,98, intervalo de confiança de 95% [IC 95%] 5 0,85 a 1,13), com fendas isoladas (OR 5 0,92) com fenda palatina mediana isolada (OU 5 1,03, IC 95% 5 0,79 a 1,36) ou com fenda labial isolada com ou sem fenda palatina (OU 5 0,86, IC de 95% 5 0,71 a 1.05).
LEITE <i>et al.</i> ,	Rev. Bras. Saúde Mater. Infant.	2005	Fendas Orofaciais No Recém-Nascido E O Uso De Medicamentos E Condições De Saúde Materna: Estudo Caso- Controle Na Cidade Do Rio De Janeiro, Brasil	Foram entrevistados 822 responsáveis, sendo 274 casos e 548 controles.	O estudo indica um potencial efeito teratogênico no uso de certas drogas, como antibióticos e anti- inflamatórios. Não é reproduzida a associação entre o uso de drogas de ação hormonal e a ocorrência deste grupo de malformação.

COUTINHO	Universidade Federal de Pernambuco	2007	Fissuras orofaciais: frequência e fatores associados	-	O uso de medicamentos durante o período de morfodiferenciação pode causar o desenvolvimento de fissuras. Que ocorrem quando há falhas nos processos interativos do epitélio ectoblástico e o mesoblasto.
CARMICHAEL <i>et al.</i> ,	American Journal of Obstetrics e Gynecology	2007	Maternal Corticosteroid Use And Orofacial Clefts	dados sobre partos ocorridos durante ou após outubro de 1997 e que tinham datas estimadas de parto durante ou antes de dezembro de 2002.	As exposições na gravidez que ocorreram durante as semanas 1-4 e 5-8 após a concepção, mas não durante as semanas 9-12, foram associadas ao maior aumento no risco de desenvolvimento das fissuras orofaciais.
KJAER <i>et al.</i> ,	Pharmacology And Drug Safety	2007	Use Of Phenytoin, Phenobarbital, Or Diazepam During Pregnancy And Risk Of Congenital Abnormalities: A Case-Time-Control Study	Crianças nascidas na Hungria no período de 1980 a 1996	O uso de diazepam na gestação aumenta o risco do desenvolvimento de lábio leporino com ou sem fenda palatina.
PUHÓ <i>et al.</i> ,	The Cleft Palate-Craniofacial Journal.	2007	Drug Treatment During Pregnancy And Isolated Orofacial Clefts In Hungary	Crianças nascidas na Hungria no período de 1980 a 1996.	Foi observado uma prevalência de casos de fenda labial e palatina no sexo masculino.
KIMFORD	Wiley Periodicals	2008	Effects Of In Utero Antiepileptic Drug Exposure	-	Foi relatado um risco específico de desenvolvimento de fendas de lábio e palato quando a lamotrogina e a cabarmazepina foram utilizadas durante a gestação.

MARINUCCI <i>et al.,</i>	Toxicology	2009	Patterns Of Some Extracellular Matrix Gene Expression Are Similar In Cells From Cleft Lip-Palate Patients And Human Palatal Fibroblasts Exposed To Diazepam In Culture.	Material de estudo (fibroblastos) obtidos a partir de crianças de 7 anos com fenda labiopalatina e de 7 pessoas sem fissuras.	O Diazepam causa atraso na fusão das prateleiras palatinas, potencializando o efeito neurotransmissores GABA, responsáveis pela sinalização de inibição dessas prateleiras.
MOSSEY <i>et al.,</i>	Lancet	2009	Cleft lip and palate	-	foi identificada uma maior frequência de fenda labial associada ou não a fenda palatina no sexo masculino, enquanto a fenda palatina isolada é mais frequente no sexo feminino.
MARNUCCI <i>et al.,</i>	Drug Safety	2011	Diazepam Effects On Non-Syndromic Cleft Lip With Or Without Palate: Epidemiological Studies, Clinical Findings, Genes And Extracellular Matrix	-	Os bezodiazepínicos interferem na atividade do GABA, inibindo a reorientação das prateleiras palatinas.
MUNSIE <i>et al.,</i>	Hum Reprod	2011	Maternal Bronchodilator Use And The Risk Of Orofacial Clefts	Dados de caso-controle de 2.711 bebês com fissuras orofaciais e 6.482 mães de bebês nascidos vivos sem defeitos congênitos, nascidos durante 1997 a 2005	Observamos uma associação entre o uso de broncodilatador materno durante o período periconcepcional e apenas fenda labial. O risco de fenda palatina apenas foi elevado, mas não foi estatisticamente significativo.

MØLGAARD-NIELSEN e HVIID	pharmacoepidemiology and drug safety	2012	Maternal use of antibiotics and the risk of orofacial clefts: a nationwide cohort study	Todos os nascidos vivos de 1º de janeiro de 1996 a 30 de setembro de 2008	O uso de dociciclina, tetraciclina, sulfametizol, pivmecilinam e trimetoprima, no primeiro trimestre de gravidez podem aumentar o risco de desenvolvimento das fissuras orofaciais.
MØLGAARD-NIELSEN <i>et al.</i> ,	The New England Journal Of Medicine	2013	Use Of Oral Fluconazole During Pregnancy And The Risk Of Birth Defects	Todos os bebês nascidos vivos que nasceram na Dinamarca entre 1º de janeiro de 1996 e 31 de março de 2011, a partir do Registro Médico de Nascimento. Um total de 976.300 bebês nascidos vivos foram incluídos no estudo	fluconazol oral não foi associado a um risco significativamente aumentado de defeitos congênitos em geral ou de 14 dos 15 defeitos congênitos específicos de preocupação anterior. A exposição ao fluconazol pode aumentar o risco de tetralogia de Fallot.
SALIHU <i>et al.</i> ,	Int Surg	2014	Analysis Of Potential Oral Cleft Risk Factors In The Kosovo Population	Nascidos vivos em Kosovo de 1996 a 2005.	A idade dos pais influencia no desenvolvimento das fissuras, a cada 1 ano de idade materna aumenta o risco de fissuras 1,83 vezes, enquanto o mesmo aumento na idade paterna aumenta esse risco aumenta 1,3 vezes.
ALSAAD <i>et al.</i> ,	Elsevier	2015	Exposure To Fluconazole And Risk Of Congenital Malformations In Theoffspring: A Systematic Review And Meta-Analysis	-	Análise de vários estudos indicaram que doses mais altas de fluconazol, como 80–320 mg / kg, causaram embriofetividade e fenda palatina.

TRINDADE-SUEDAM <i>et al.</i> ,	Latino-Am. Enfermagem	2016	Diabetes mellitus and drug abuse during pregnancy and the risk for orofacial clefts and related abnormalities.	325 mulheres com filhos de 0-3 anos com fissuras orofaciais.	A associação de diabetes mellitus ao uso de medicamentos durante a gestação resulta em maior desenvolvimento e gravidade das fissuras orofaciais.
COSTA <i>et al.</i> ,	Cad. Saúde Pública	2017	Utilização De Medicamentos Antes E Durante A Gestação: Prevalência E Fatores Associados	A amostra total foi de 1.091 mulheres	As gestantes estão expostas ao uso de medicamentos antes e durante a gestação apesar da carência de informações seguras que fundamentem o uso de medicamentos nessa fase, e esse uso está associado a fatores relativos ao acompanhamento pré-natal, sugerindo-se a inclusão mais ativa do farmacêutico na equipe para orientação e apoio ao uso racional de medicamentos.
XIAO <i>et al.</i> ,	Reproductive Toxicology	2017	The Relationship Between Maternal Corticosteroid Use And Orofacial Clefts-A Meta-Analysis.	-	A concentração elevada de glicocorticoides no feto pode interferir no fechamento dos processos palatinos.
INTERRANT E <i>et al.</i> ,	Ann Epidemiol	2017	Risk Comparison For Prenatal Use Of Analgesics And Selected Birth Defects, National Birth Defects Prevention Study 1997–2011	O Estudo Nacional de Prevenção de Defeitos Congênitos (NBDPS) foi um estudo de caso-controle baseado na população, em vários locais, de mais de 30 defeitos congênitos estruturais principais em 10 centros nos Estados Unidos (Arkansas, Califórnia, Geórgia, Iowa, Massachusetts, Carolina do	Em comparação com o paracetamol, as mães que relataram AINEs foram significativamente mais propensas a ter filhos com gastrosquise, hipospádia, fenda palatina, lábio leporino com fenda palatina, lábio leporino sem fenda palatina, anencefalia, espinha bífida, síndrome do coração esquerdo hipoplásico, estenose da válvula pulmonar e

				Norte, Nova Jersey, Nova York, Texas e Utah).	tetralogia de Fallot (intervalo aOR, 1,2-1,6). Os opióides foram associados com tetralogia de Fallot, defeito do septo ventricular perimembranoso e defeito do septo ventricular com defeito do septo atrial (variação de aOR, 1,8–2,3). enquanto o uso de opióides e AINEs foi associado a gastrosquise, fenda palatina, espinha bífida, síndrome do coração esquerdo hipoplásico, e estenose da válvula pulmonar (intervalo a OR, 2,0–2,9).
HEYBRECHT S <i>et al.</i> ,	Jama	2018	Association Of Maternal First Trimester Ondansetron Use With Cardiac Malformations And Oral Clefts In Offspring	1.816.414 gestações contribuídas por 1.502.895 mulheres inscritas no Medicaid de 3 meses antes do último período menstrual até ≥ 1 mês após o parto; bebês foram inscritos no Medicaid por ≥ 3 meses após o nascimento	Neste estudo de coorte incluindo 1,8 milhões de gestações, o uso de ondansetron no primeiro trimestre foi associado a um risco aumentado de fissuras orais (3 casos adicionais por 10.000 mulheres tratadas; risco relativo ajustado de 1,24), mas não de malformações cardíacas.
SANTIS <i>et al.</i>	Boletín farmacológico	2019	Ondasetrón y embarazo:Alerta de seguridad y recomendaciones de uso antieméticos durante el embarazo.	Estudo de coorte retrospectivo que incluiu 1.816.414 mulheres grávidas, onde 88.467 foram expostas ao ondansetron durante o primeiro trimestre. E um estudo de caso-controle que avaliou o risco de defeitos estruturais específicos associados à exposição ao ondansetron no primeiro trimestre da gravidez em	Após a análise de dois estudos foi concluído que o uso de ondansetron durante a gestação traz um maior risco de desenvolvimento de fissuras orofaciais e deve ser evitado durante a gravidez.

				864.083 mulheres grávidas entre 2000 e 2014.	
SANTIS <i>et al.</i>	Boletín farmacológico	2019	Fármacos antieméticos e embarazo.	<p>O primeiro é um estudo de coorte retrospectivo que incluiu 1.816.414 mulheres grávidas, 88.467 das quais foram expostas ao ondansetron durante o primeiro trimestre.</p> <p>E um estudo de caso-controle avaliou o risco de defeitos estruturais específicos associados à exposição ao ondansetron no primeiro trimestre da gravidez em 864083 mulheres grávidas entre 2000 e 2014.</p>	Na maioria dos casos, o período de maior prescrição do ondansetron é no primeiro trimestre que coincide com a organogênese fetal, apresentando um alto risco de interferência na formação das estruturas orofaciais.
ZHU <i>et al.</i> ,	The Bmj	2020	Oral Fluconazole Use in The First Trimester And Risk Of Congenital Malformations: Population Based Cohort Study	<p>Estudo com 1969954 grávidas incluiu 37.650 (1,9%) grávidas expostas ao fluconazol oral e 82090 (4,2%) grávidas expostas a azóis tópicos durante o primeiro trimestre</p>	O uso de fluconazol oral no primeiro trimestre não foi associado a fissuras orais ou malformações conotrunciais, mas foi encontrada uma associação com malformações musculoesqueléticas.
PICOT <i>et al.</i> ,	Birth Defects Research	2020	Risk Of Malformation After Ondansetron In Pregnancy: An Updated Systematic Review And Meta-Analysis	-	Aumento estatisticamente significativo do risco de fissuras orofaciais após a exposição pré-natal ao ondansetron durante o primeiro trimestre e entre a quinta e a sétima semanas de gravidez, respectivamente.

4 DISCUSSÃO

4.1 DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO

A formação facial é desenvolvida através de processos interativos entre as membranas bilamelares do epitélio ectoblástico, juntamente com a inserção de outro folheto embrionário, o mesoblasto, para promover a diferenciação dos processos faciais. Caso o mesoblasto não consiga adentrar entre essas membranas, irá haver uma falta nutricional e vascular, o que provocar necrose, e resultar posteriormente na formação de uma fenda (COUTINHO, 2007).

O palato primário inicializa sua formação a partir da quarta semana de gestação, quando as proeminências nasais se unem com a proeminência maxilar. Se existirem falhas nessa etapa, se origina a formação de uma fenda labial que pode ou não ter envolvimento alveolar. Em contrapartida, a partir da sexta semana de gestação se inicia a formação do palato secundário, no qual ocorre a união dos processos palatinos ao septo nasal. Interferências nesse processo podem provocar a formação de fenda palatina (COUTINHO, 2007; XIAO *et al.*, 2007).

4.2 CLASSIFICAÇÃO

As fissuras orofaciais são malformações que acontecem por uma anomalia no desenvolvimento do complexo maxilar durante a embriogênese. Elas podem ser descritas como uma falta de continuidade entre o lábio superior, a crista alveolar superior e o palato, sendo afetados de forma parcial ou completa (TRINDADE-SUEDAM *et al.*, 2016).

Essas malformações podem ser classificadas segundo Spina de acordo com a descrição anatômica em três grupos: Grupo 1: fissuras pré forame incisivo, uni ou bilaterais. Grupo 2: fissuras que transpassam o forame incisivo. Grupo 3: fissuras exclusivamente palatinas, envolvendo forame incisivo e úvula, ou apenas palato mole. No grupo 1, as fissuras vão ser desenvolvidas à frente do forame incisivo e podem envolver lábio superior e rebordo alveolar, sendo completas ou incompletas e unilateral, bilateral e mediana (COUTINHO, 2007).

No grupo 2 as fissuras são classificadas como transforame incisivo, que podem ser uni ou bilaterais, completas podendo causar ruptura da maxila até a úvula, ou incompletas. O grupo 3 classifica as fissuras que se desenvolvem após forame incisivo, que se desenvolvem exclusivamente no palato, são completas quando envolvem o forame incisivo a úvula e incompletas quando envolvem apenas o platô mole (COUTINHO, 2007).

Essa classificação ainda pode ser feita apenas em lábio leporino com ou sem fenda palatina com as subdivisões: apenas fenda labial ou fenda labiopalatina. Normalmente essa classificação é feita em apenas um único grupo, já que são fendas são patologicamente similares (PICOT *et al.*, 2020).

É possível perceber que, a quantidade de casos de fenda varia em cada população. Alta prevalência em países como China e Japão e poucos casos em Israel, na África do Sul e sul e na Europa. A fenda palatina isolada, teve maior incidência no Canadá e em alguns locais da América Latina, África e Europa. Com relação ao sexo, foi identificado que a fenda labial associada ou não a fenda palatina ocorre mais no sexo masculino, já a fenda palatina isolada é mais frequente no sexo feminino (MOSSEY *et al.*, 2009).

4.3 FATORES DE RISCO

Alguns estímulos ambientais têm capacidade de realizar estímulo celular, o que pode causar alteração no desenvolvimento das estruturas do feto, por essa razão fatores ocupacionais e fatores de exposições ambientais a agentes infecciosos, radiação ionizante, uso de drogas lícitas e ilícitas e deficiências nutricionais são classificados com fatores de risco para o desenvolvimento dessas anomalias (COUTINHO, 2007).

A idade dos pais também tem grande influência no desenvolvimento das fissuras, pois a cada ano de vida aumentado tanto do pai como da mãe o risco se torna maior. Após os 35 anos o risco do desenvolvimento das fissuras se torna 1,83 vezes maior, em mulheres, e a partir dessa idade paterna o risco das fissuras se torna 1,3 vezes maior (SALIHU *et al.*, 2014).

A diabetes gestacional também é um fator de risco para o desenvolvimento das fissuras orofaciais, e quanto maior o nível de glicose materna, mais grave o tipo de fissura desenvolvida. Em uma pesquisa a autora relata que o risco de desenvolvimento dessas más formações é ainda maior quando se tem associação da diabetes com uso de fármacos no período gestacional. Na amostra estudada de 88 mães diabéticas que tiveram filhos com fendas orofaciais, mostra que desse total 28 usaram drogas durante a gravidez, e que 68% dessas crianças, em que as mães que fizeram uso de fármacos, nasceram com o tipo de fissura mais grave, a fenda lábio palatina completa, esse percentual diminui para 46% em mães que não utilizaram nenhum medicamento durante a gestação (TRINDADE-SUEDAM *et al.*, 2016).

4.4 GENÉTICOS

Apesar de serem realizados diversos estudos sobre a temática, a etiologia das fissuras orofaciais não é bem compreendida, alguns autores apontam que fatores genéticos e ambientais estão envolvidos no desenvolvimento desses defeitos congênitos (MUNSIE *et al.*, 2011).

A genética parece ser o fator etiológico de maior importância para que haja a má formação resultante em fenda labial e palatina. Histórico familiar positivo, assim como

casamento consanguíneo resultam em uma maior chance do desenvolvimento das fendas (SALIHU *et al.*, 2014).

Em 2004, houve a descoberta de um gene específico com relação a alterações orofaciais, o fator regulador de interferon β . Os polimorfismos encontrados nesse gene indicam um risco três vezes aumentado para o aparecimento dessas dessas malformações. Durante a formação dessas estruturas, alguns componentes da matriz extracelular e fatores solúveis também podem causar interferência, como exemplo os glicocorticoides endógenos e fatores de crescimento epidérmico alfa e beta, que atuam realizando transcrição genica no DNA (MOSSEY *et al.*, 2009; MUNSIE *et al.*, 2011).

4.5 AMBIENTAIS

Alguns comportamentos e/ou exposições a fatores ambientais contribuem como causa dessas malformações, dentre eles podemos citar: consumo de álcool, exposição a solventes orgânicos, tabagismo, produtos químicos agrícolas, deficiência de vitaminas, epilepsia e fármacos antiepiléticos, idade materna/ paterna avançada. Algumas patologias como infecções ginecologias, viroses, sífilis, resfriado comum e candidíase podem afetar as mães antes ou durante o período gestacional, com isso intervenções medicamentosas se faz necessário para prevenir que essas doenças se agravem, porém os medicamentos usados para tratamento podem ser um fator teratogênico para o feto (KÄLLÉN, 2003; LEITE *et al.*, 2005; MUNSIE *et al.*, 2011; COSTA *et al.*, 2017).

Há um risco alto de malformações quando as gestantes são expostas a certos grupos de medicamentos como: antibióticos, antifúngicos, anti-inflamatórios, broncodilatadores, corticosteroides, anticonvulsivantes, antieméticos e anticoncepcionais (LEITE *et al.*, 2005).

4.6 ANTI-INFLAMATORIOS

Os corticoides são uma classe medicamentosa de hormônios esteroidais, que tem semelhança ao cortisol secretado pelo córtex adrenal, esse medicamento tem por finalidade efeitos anti-inflamatórios, antialérgico e efeitos imunossupressores. Diversas doenças no período gestacional podem trazer a necessidade do uso desses fármacos, que podem ser administrados por via oral, intravenosa, inalada e de forma tópica (XIAO *et al.*, 2007).

É comum que algumas gestantes apresentem quadros crônicos de asma, que vem atrelados a necessidade de medicação de uso contínuo, por vezes sendo utilizados antiasmáticos com corticoides inalatórios, o uso desses corticoides entre o período de 4 semanas antes da gestação a 12 semanas após o início da gravidez traz um maior risco para desenvolvimento

fenda labial, palatina e fenda labiopalatina, que se torna 3 a 6 vezes maior em relação a gestantes que não usam corticoide (CARMICHAEL *et al.*, 2007).

Diante desse fato, as gestantes não sabem como proceder, pois, se interromperem o uso medicamentoso pode haver descontrole da doença e se prosseguirem há a chance do desenvolvimento de anomalias no feto (XIAO *et al.*, 2007).

O mecanismo de ação desses fármacos na formação dessas estruturas é descrito de duas maneiras: a primeira é descrita como uma supressão da glândula adrenal na mãe e no feto (por um mecanismo de feedback), que traz como consequência a alteração da síntese e do equilíbrio dos esteroides sexuais. Esses hormônios são responsáveis pelo crescimento normal e a diferenciação celular do epitélio do palato, em porções muito elevadas interrompem esse processo de diferenciação (CARMICHAEL *et al.*, 2007).

Ainda podem agir de uma segunda maneira: reduzindo o conteúdo de colágeno do tecido conjuntivo, inibindo a síntese de colágeno, o que pode interferir na interação das células e dos tecidos, assim como também limitam a interação entre o epitélio e o mesênquima (CARMICHAEL *et al.*, 2007).

Durante o período gestacional é comum surgirem algumas dores crônicas e agudas que podem ser de origem pré-gestacional. Doenças como artrite, dor de cabeça, doença falciforme atingem em média 25% das gestantes. Alguns medicamentos pra dor podem causar teratogenicidade ao feto quando expostos precocemente (INTERRANTE *et al.*, 2017).

Durante o primeiro trimestre, 50% a 80% das gestantes fazem uso de analgésicos, o que pode resultar numa malformação durante o período de organogênese. Os medicamentos usados para dor no primeiro trimestre são: paracetamol e opioides, esses medicamentos podem causar o desenvolvimento de fenda palatina. O paracetamol é o mais usado e geralmente considerado o mais seguro, risco B, para uso durante o período gestacional (COSTA *et al.*, 2017; INTERRANTE *et al.*, 2017).

4.7 ANTIBIÓTICOS

O uso de antibióticos durante a gestação é associado ao desenvolvimento de diversos defeitos congênitos, dentre eles as fissuras orofaciais, que costumam ter seu período crítico de desenvolvimento entre segundo e terceiro trimestres da gravidez, nesse momento é comum a prescrição de antibióticos, especialmente as penicilinas (MØLGAARD-NIELSEN; HVIID, 2012).

A oxitetraciclina também é um antibiótico com teratogenicidade confirmada, por ser capaz de atravessar a barreira placentária induzindo a fenda palatina posterior, que pode ser ainda ser associada a uma síndrome causada por essa medicação (PUHÓ *et al.*, 2007).

Em um estudo feito sobre o uso de antibióticos, foi mostrado que o uso de docixiclina, tetraciclina, sulfametizol durante o primeiro trimestre de gravidez podem ocasionar fenda labial e fenda platina, já a pivmecilinam e a trimetropina estão associadas a fenda palatina. O trimetoprima atua sendo um inibidor da di-hidrofolato reduase, tendo a capacidade de neutralizar o ácido fólico nas gestantes, por essa razão está associado a um desenvolvimento de fenda palatina isolada 14 vezes maior (MØLGAARD-NIELSEN; HVIID, 2012).

4.8 BENZODIAZEPÍNICOS

Essa classe medicamentosa é utilizada comumente para tratamento de depressão e ansiedade, atuando no sistema emocional, motor e homeostático, reduzindo os níveis de ansiedade e causando relaxamento muscular, podendo ser utilizado para sedação e controle de convulsão (MARINUCCI *et al.*, 2011).

As medicações antiepiléticas podem estar associadas a malformações fetais. Resultados de estudos mostram que o uso de antiepiléticos durante o primeiro trimestre de gestação pode ter efeito teratogênico na formação dos lábios e palato, como é o caso da lamotrogina que pode causar fenda labial e fenda palatina e a carbamazepina que pode desenvolver uma fenda labiopalatina. Esses medicamentos possuem intermediários reativos, que se ligam ao DNA, proteínas e lipídios e interferem negativamente no desenvolvimento celular, causando a fissuras orofaciais (KIMFORD, 2008).

Durante o período gestacional é comum que seja prescrito o diazepam quando se tem necessidade de controle da ansiedade, no entanto o diazepam está classificado na categoria D de risco na gravidez e seu uso no período de organogênese está relacionado com um aumento no desenvolvimento de fenda labiopalatina (KJAER *et al.*, 2007).

Todos os medicamentos dessa classe podem se difundir através da placenta ao feto, sendo um medicamento teratogênico que pode também causar dependência. O diazepam possui uma alta solubilidade lipídica e por conta disso a sua ligação as proteínas plasmáticas do feto ocorre de forma mais extensa que a ligação as proteínas plasmáticas maternas, essa característica também facilita o acúmulo do diazepam na massa branca encefálica (MARINUCCI *et al.*, 2011).

O uso de diazepam pode comprometer a formação do palato, interferindo na atuação dos neurotransmissores, pois a acetilcolina e serotonina estimulam a reorientação das

prateleiras palatinas e o ácido gama-aminobutírico atua como uma molécula sinalizadora na etapa inibitória desse processo, o diazepam imita esse neurotransmissor, inibindo a reorientação dessas prateleiras, podendo causar retardo na etapa de elevação da plataforma palatina e conseqüentemente provocar uma fenda (MARINUCCI *et al.*, 2009; MARINUCCI *et al.*, 2011).

4.9 ANTIFÚNGICOS

No decorrer da gestação é comum o aparecimento da candidíase vulvovaginal, e o tratamento dessa patologia se dá com medicamentos antifúngico tópico ou oral. O fluconazol, é um medicamento usado para tratar candidíase vulvovaginal, porém um tratamento com altas doses ≥ 400 mg e ao longo prazo tem efeito teratogênico ao feto, por causa disso o *Food and Drug Administration* (FDA), retirou o fluconazol da categoria de gravidez C (efeito adverso em feto animal e poucos estudos para humanos) para categoria D (risco para feto humano, o benefício justifica o uso). Estudos mostram que, malformações específicas como lábio leporino e fenda palatina tem um risco cinco vezes aumentado quando a gestante toma esse medicamento no primeiro trimestre (MØLGAARD-NIELSEN *et al.*, 2013; ZHU *et al.*, 2020).

O fluconazol é um agente antifúngico, conhecido por ter uma boa segurança e biodisponibilidade oral em sua ação fungicida, que se dar por interromper a membrana celular através da inibição da enzima dependente do citocromo P450 lanos-terol C14 α -desmetilase. Clinicamente a dosagem para tratamento de candidíase vulvovaginal é de 150mg/ dia, em quantidades maiores pode ocorrer a inibição da síntese de estrogênio e causar efeitos adversos no feto (ALSAAD *et al.*, 2015).

O tratamento de primeira escolha é o tópico e os antifúngicos orais azólicos é usado em caso de recorrência ou quando o tópico não surtiu efeito. Como na gestação há um risco muito alto de desenvolver candidíase vulvovaginal, todo potencial teratogênico deve ser avaliado (MØLGAARD-NIELSEN *et al.*, 2013).

4.10 ANTIEMÉTICOS

Durante a gravidez é comum o aparecimento de náuseas e vômitos, estima-se que 80% das mulheres apresentam esses sintomas nos primeiros meses gestacionais. O ondansetron, é um antiemético com um efeito muito superior e rapidamente foi prescrito para alívio náuseas e vomito na gravidez, embora sua indicação não seja aprovada para esse fim, o tratamento medicamentoso se faz necessário para que sejam evitadas alterações eletrolíticas e um possível desenvolvimento de hiperêmese gravídica. O ondansetron também podendo ser utilizado nos

casos de náusea causada pelo tratamento com quimioterapia ou radioterapia (HUYBRECHTS *et al.*, 2018; SANTIS, 2019).

Na maioria dos casos, o período de maior prescrição do ondasetron é no primeiro trimestre que coincide com a organogênese fetal, e em contrapartida com seus efeitos terapêuticos, esse medicamento apresentou alto risco de interferência das estruturas orofaciais quando utilizado no primeiro trimestre de gestação, devendo-se evitar seu uso durante a gestação (SANTIS, 2019).

Ainda existe insegurança no uso de ondasetron na gestação, alguns autores observaram que há um risco considerável quando apresentado a gestante no primeiro trimestre, principalmente para fissuras orais, especificamente a fenda palatina, pois essa se forma entre a quinta e sétima semana de gestação, período onde ocorre muitos enjoos e náuseas e conseqüentemente a prescrição desse fármaco para alívio desses sintomas. Esse fármaco não se tornou conta indicado para gestante, no entanto seu uso só deve ser indicado quando os fármacos de primeira escolha se mostram ineficientes (PICOT *et al.*, 2020).

Na tabela 2 a seguir, contém uma lista de todos os medicamentos e alterações orofaciais que podem ser provocadas através do seu uso, encontrados nos trabalhos que compuseram esta revisão de literatura.

Tabela 2 - Medicamentos e alterações orofaciais provocadas

Medicamento	Alteração Orofacial Provocada
Carbamazepina	Fenda labiopalatina
Lamotrogina	Fenda labial e Fenda Palatina
Oxitetraciclina	Fenda palatina posterior
Trimetoprima	Fenda palatina isolada
Fluconazol	Fenda Labial e fenda palatina
Ondasetron	Fenda palatina
Doxiciclina	Fenda labial e Fenda palatina
Tetraciclina	Fenda labial e Fenda palatina
Sulfametizol	Fenda labial e fenda palatina
Pivmecilinam	Fenda palatina
Diazepam	Fenda labiopalatina
Corticoides	Fenda labial, fenda palatina e fenda labiopalatina.
Paracetamol	Fenda Palatina

Opióides	Fenda Palatina
----------	----------------

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os principais tipos de fissuras orofaciais são: fissuras pré forame incisivo, uni ou bilaterais, fissuras que transpassam o forame incisivo e fissuras exclusivamente palatinas, envolvendo forame incisivo e úvula, ou apenas palato mole.

Foi possível discutir os principais fármacos potencialmente capazes de provocar fissuras orofaciais, são eles: corticoides, docixiclina, tetraciclina, sulfametizol, pivmecilinam, trimetoprima e oxietraticlina, diazepam, fluconazol e ondasetron.

O mecanismo de ação desses fármacos se dá sempre pela interferência na embriogênese fetal durante o período de organogênese, prejudicando o mecanismo de estruturas que são fundamentais para o correto fechamento do lábio e palato, no entanto por vias diferentes. Os corticoides atuam fazendo uma supressão da glândula adrenal na mãe ou reduzindo o conteúdo de colágeno e inibindo a sua síntese no tecido conjuntivo. Os antibióticos podem atravessar a barreira placentária e neutralizar o ácido fólico, os benzodiazepínicos têm a capacidade atravessar a barreira placentária, o ondasetron interfere no fechamento das estruturas orofaciais e o fluconazol inibe a síntese de estrogênio.

O cirurgião dentista tem um papel fundamental na atuação preventiva dessas fissuras, por ser um profissional da saúde que está sempre atendendo e fazendo prescrições medicamentosas para gestantes. É de sua responsabilidade orientar essas mulheres quanto ao uso medicamentoso, assim como ter conhecimento sobre os possíveis efeitos teratogênicos para que sejam prescritos medicamentos de forma responsável, trazendo saúde a essas pacientes.

REFERÊNCIAS

- ALSAAD, A. M. S.; KAPLAN, Y. C.; KOREN, G. Exposure to fluconazole and risk of congenital malformations in the offspring: a systematic review and meta-analysis. **Elsevier**, v. 52, p. 78-82, 2015.
- CARMICHAEL, S. I.; SHAW, G.M.; MA, C.; WERLER, M. M.; RASMUSSEN, S. A.; LAMMER, E. J. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. **American Journal of Obstetrics e Gynecology**, v. 29, n. 1, p. 12-13, 2007.
- COSTA, D. B.; COELHO, H. L. L.; SANTOS, D. B. Utilização de medicamentos antes e durante a gestação: prevalência e fatores associados. **Cad. Saúde Pública**, v. 33, p. e00126215, 2017.
- COUTINHO, A. L. F. **Fissuras orofaciais: frequência e fatores associados.** (Dissertação Mestrado) / Universidade Federal de Pernambuco. 2007.
- HUYBRECHTS, K. F.; HERNANDEZ-DIAZ, S.; STRAUB, L.; GRAY, K. J.; ZHU, Y.; PATORNO, E.; DESAI, R. J.; MOGUN, H.; BATERMAN, B.T. Association of maternal first trimester ondansetron use with cardiac malformations and oral clefts in offspring. **JAMA**. Dec; v.320, n.23, p.2429–2437, 2018.
- INTERRANTE, J. D.; AILES, E. C.; LIND, J. N.; ANDERKA, M.; FELDKAMP, M. L.; WERLE, M. M.; TAYLON, L. G.; TRINIDAD, J.; GILBOA, S. M.; BROUSSARD, C. S. Risk comparison for prenatal use of analgesics and selected birth defects, national birth defects prevention study 1997–2011. **Ann Epidemiol**, v.27, n.10, p. 645-653. E2, out. 2017.
- KÄLLÉN, B. Maternal drug use and infant cleft lip/palate with special reference to corticoids. **Cleft Palate–Craniofacial journal**, v.40, n6, nov. 2003.
- KIMFORD, J.; MEADOR, MD. Effects of in utero antiepileptic drug exposure. **Wiley Periodicals**; v. 8, n. 6, p. 143-147, 2008.
- KJAER, D.; HORVATH-PUHÓ, E.; CHRISTENSEN, J.; VESTERGAARD, M.; CZEIZEL, E. A.; SØRENSEN, H. T.; J ØRN, O. Use of phenytoin, phenobarbital, or diazepam during pregnancy and risk of congenital abnormalities: A case-time-control study. **Pharmacology And Drug Safety**; v.16, n.2, p.181-188, 2007.
- LEITE, I. C. G.; PAUMGARTTEN, F. J. R.; KOIFMAN, S. Fendas orofaciais no recém-nascido e o uso de medicamentos e condições de saúde materna: estudo caso-controle na cidade do Rio de Janeiro, Brasil. **Rev. Bras. Saúde Mater. Infant**; v.5, n.1, 2005.
- MARINUCCI, L.; BALLONI, S.; BODO, M.; CARINCI, F.; PEZZETTI, F.; STABELLINI, G.; CARMELA, C.; LUMARE, E. Patterns of some extracellular matrix gene expression are similar in cells from cleft lip-palate patients and human palatal fibroblasts exposed to diazepam culture. **Toxicology** **257**; v. 257, n. 1-2, p. 10-16, 2009
- MARINUCCI, L.; BALLONI, S.; CARINCI, F.; LOCCI, P.; PEZZETTI, F.; BODO, M. Diazepam effects on non-syndromic cleft lip with or without palate: Epidemiological studies, clinical findings, genes and extracellular matrix. **Drug Safety**; v.10, n. 1, p. 23-33, 2011.

- MØLGAARD-NIELSEN, D.; HVIID, A. Maternal use of antibiotics and the risk of orofacial clefts: A nationwide cohort study. **Pharmacoepidemiology and drug safety**; v. 21, n. 3, p. 246-253, 2012.
- MØLGAARD-NIELSEN, D.M.; PASTERNAK, B. HVIID, A. Use of oral fluconazole during pregnancy and the risk of birth defects. **The New England Journal of Medicine**. v.369, n.9, p.830-839, 2013.
- MOSSEY, P.; LITTLE, J. MUNGER, R. G.; DIXON, M. J.; SHAW, W. C. Cleft lip and palate. **Lancet**. v. 374, n. 9703, p. 1773-1785, 2009.
- MUNSIE, J. P. W.; LIN, S.; BROWNE, M. L.; CAMPBELL, K. A.; CATON, A. R.; BELL, E. M.; RASMUSSEN, S. A.; ROMITTI, P. A.; DRUSCHEL, C. M. Maternal bronchodilator use and the risk of orofacial clefts. **Hum Reprod**. v. 26, n. 11, p. 3147-3154, 2011.
- PICOT, C.; BERARD, A.; GRENET, G.; RIPOCHE, E.; CUCHERAT, M.; COTTIN, J. Risk of malformation after ondansetron in pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. **Birth Defects Research**. v.112, n.13, p.996-1013, 2020.
- PUHÓ, E. H.; SZUNYOGH, M.; MÉTNRKI, J.; CZEIZEL, A. E. Drug treatment during pregnancy and isolated orofacial clefts in Hungary. **The Cleft Palate-Craniofacial Journal**. v. 44, n. 2, p. 194-202, 2007.
- SALIHU, S.; KRASNIQI, B.; SEJFIJA, O.; HETA, N.; SALIHAI, N.; GRECI, A.; SEJDI, M.; ARIFI, H.; ISUFI, R.; BRETT, A.; UEEK. Analysis of potential oral cleft risk factors in the Kosovo population. **Int Surg**. v. 99, n. 2, p. 161-165, 2014.
- SANTIS, A.; CASTRO, M.; GALARRAGA, F.; DOMÍNGUEZ, V. Ondansetrón y embarazo: alerta de seguridad y recomendaciones de uso antieméticos durante el embarazo. **Boletín Farmacológico**; v.10, 2019.
- SANTIS, A.; VIROGA. S. Fármacos antieméticos y embarazo. **Boletín Farmacológico**; v.10, 2019.
- TRINDADE-SUEDAM, K. I.; KOSTRISCH, V. M. L.; PIMENTA, F. A. L.; NEGRATO, A. C.; FRAZOLIN, B. S.; JUNIOR, T. S. A. Diabetes melitus and drug abuse during pregnancy and the risk for orofacial clefts and related abnormalities. **Latino-Am. Enfermagem**; v.24, p.2701, 2016.
- XIAO, W.; LIU, X.; LIU, Y.; ZHANG, D.; XUE, L; the relationship between maternal corticosteroid use and orofacial clefts-a meta-analysis. **Reproductive Toxicology**; v.69, p.99-105, 2017.
- ZHU, Y.; BATEMAN, B.T.; GRAY, K. J.; DIAZ, S.; MOGUN, H.; STRAUB, L.; HUYBRECHTS, K. Oral fluconazole use in the first trimester and risk of congenital malformations: population-based cohort study. **The Bmj**; v.369, 2020.